

Faculté de Médecine de Paris

Année 1893

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le samedi 22 juillet 1893, à 1 heure

Par AUGUSTE CAILLERET

DES

INJECTIONS DE SÉRUM ANTITOXIQUE

DANS LE TRAITEMENT DU TÉTANOS

EXPOSÉ THÉORIQUE, EXPÉRIMENTAL ET CLINIQUE

Président : M. LABOULBÈNE, professeur.

*Juges : MM. { BALLET, professeur.
BRISSAUD, MARIE, agrégés.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

HENRI JOUVE

IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

15, Rue Racine, 15

1893

Faculté de Médecine de Paris

Année 1893

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le samedi 22 juillet 1893, à 1 heure

Par AUGUSTE CAILLERET

DES

INJECTIONS DE SÉRUM ANTITOXIQUE

DANS LE TRAITEMENT DU TÉTANOS

EXPOSÉ THÉORIQUE, EXPÉRIMENTAL ET CLINIQUE

Président : M. LABOULBÈNE, professeur.

*Juges : MM. { BALLET, professeur.
 { BRISSAUD, MARIE, agrégés.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

HENRI JOUVE

IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

15, Rue Racine, 15

1893

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. BROUARDEL
Professeurs	MM.
Anatomie.	FARABEUF
Physiologie	CH. RICHET
Physique médicale.	GARIEL
Chimie organique et chimie minérale.	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	BAILLON.
Pathologie et thérapeutique générales.	BOUCHARD.
Pathologie médicale	DIEULAFOY
Pathologie chirurgicale.	DEBOVE
Anatomie pathologique	LANNELONGUE.
Histologie	CORNIL.
Opérations et appareils.	MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie.	TERRIER.
Thérapeutique et matière médicale.	POUCHET.
Hygiène.	HAYEM.
Médecine légale	PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BROUARDEL.
Pathologie comparée et expérimentale.	LABOULBÈNE.
	STRAUS.
	G. SÉE.
Clinique médicale	POTAIN.
	JACCOUD.
	PETER.
	GRANCHER.
Maladie des enfants	
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.	BALL.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	FOURNIER.
Clinique des maladies du système nerveux	CHARCOT.
	TILLAUX.
Clinique chirurgicale	LE FORT.
	DUPLAY.
	LE DENTU.
Clinique des maladies des voies urinaires	GUYON.
Clinique ophthalmologique	PANAS.
Cliniques d'accouchements	TARNIER.
	PINARD.

Professeurs honoraires.

MM. SAPPEY, HARDY, PAJOT, REGNAULD, VERNEUIL.

Agrégés en exercice

MM. ALBARRAN	MM. DELBET	MM. MARIE	MM. RICARD
ANDRE	FAUCONNIER	MAYGRIER	ROGER
BALLET	GAUCHER	MÉNÉTRIÉR	SCHWARTZ
BAR	GILBERT	NÉLATON	SÉBILEAU
BRISAUD	GLEY	NETTER	TUFFIER
BRUN	HEIM	POIRIER, chef	VARNIER
CHANTEMESSE	JALAGUIER	des travaux	VILLEJEAN
CHARRIN	LEJARS	anatomiques	WEISS
CHAUFFARD	LETULLE	QUENU	
DÉJERINE	MARFAN	RETTÉRE	

Secrétaire de la Faculté : M. Ch. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON FRÈRE M. LE D^r CH. CAILLERET

MON PREMIER MAÎTRE

A MA BELLE-SŒUR



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552014_0064



DES INJECTIONS DE SÉRUM ANTITOXIQUE

DANS LE

TRAITEMENT DU TÉTANOS

EXPOSÉ THÉORIQUE, EXPÉRIMENTAL ET CLINIQUE

AVANT-PROPOS

Depuis que MM. Behring et Kitasato, en décembre 1890, ont démontré la propriété que possède le sérum des animaux immunisés contre le tétanos, de détruire les toxines tétaniques, quelques essais ont été faits pour traiter le tétanos déclaré chez l'homme, par les injections de sérum antitoxique.

Exposer ici ces essais, les résultats qu'ils ont donnés, les réflexions qu'ils inspirent : tel a été notre but. Il s'agit là d'essais nouveaux, et encore rares : nous n'avons pu en trouver, dans les publications

dés divers pays, que vingt-deux observations. Nous regrettons vivement de ne pouvoir y joindre un cas personnel : la rareté du tétanos et le peu d'extension qu'a pris encore cette méthode seront notre excuse. Du moins, nous sommes-nous efforcé d'exposer de notre mieux l'état de la question à l'heure actuelle, et, pour celles des observations étrangères que nous avons traduites, de noter tous les détails de quelque importance, lorsque nous ne les avons pas reproduites entièrement.

Avant d'aborder l'étude du traitement du tétanos chez l'homme par cette méthode, nous avons cru nécessaire d'exposer brièvement les faits biologiques sur lesquels elle repose, et les résultats qu'elle a donnés dans le traitement du tétanos expérimental. Seule, en effet, cette étude fournit une base solide pour comprendre l'action de l'antitoxine, et les raisons probables des succès et des insuccès, contradictoires au premier abord, obtenus jusqu'ici chez l'homme. Pour ce qui est des observations françaises, notre tâche nous a été très facilitée par les remarquables publications qu'ont faites récemment, dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, MM. Roux et Vaillard.

Nous avons eu la bonne fortune de faire nos débuts sous la direction d'une des gloires de la médecine française, M. le professeur Laboulbène. Nous espérons garder toujours le souvenir des savantes leçons qu'il prodigue avec tant de clarté et d'érudition. Nous le remercions du grand honneur qu'il

nous fait en voulant bien accepter la présidence de cette thèse.

M. le Dr Cuffer, médecin de l'hôpital Tenon, nous a initié aux difficultés du diagnostic ; il nous a fait profiter de sa vaste expérience clinique et de son grand sens médical : nous sommes heureux de l'en remercier ici.

En M. le professeur Potain nous avons pu apprécier le maître universellement admiré. Ses leçons et sa pratique nous ont montré à quelle précision du diagnostic pouvait conduire l'auscultation soigneuse et l'examen minutieux du malade.

A la clinique d'accouchements, M. le professeur Tarnier s'est montré pour nous plein de bienveillance : nous ne saurions trop l'en remercier.

A l'hôpital des Enfants-Malades, nous avons trouvé un maître, en même temps qu'un ami, en M. le Dr Dauchey, chef de clinique de M. le professeur Grancher.

Pendant les deux années qu'il nous a été donné de passer à l'hôpital Saint-Joseph, en qualité d'interne, nous avons pu observer toutes les difficultés de la pratique journalière. Nous avons toujours eu en M. le Dr Tison un maître savant et dévoué : nous n'oublierons pas son précieux enseignement.

C'est dans le service de gynécologie de M. le Dr Le Bec que nous avons terminé nos études : qu'il reçoive ici tous nos remerciements et l'expression de notre bien vive reconnaissance pour l'initiative qu'il nous

a laissée, et pour les opérations qu'il a bien voulu nous confier, en nous aidant de ses conseils.

A M. le Dr Schwartz, professeur agrégé, chirurgien de l'hôpital Cochin, nous devons l'idée de cette thèse. Il a bien voulu nous donner ainsi une nouvelle preuve de la bienveillance particulière dont il n'a cessé de nous honorer pendant le cours de nos études. Nous le prions de recevoir ici l'expression de notre attachement et de toute notre reconnaissance.





PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

MODE D'ACTION DU BACILLE DE NICOLAÏER : TOXINE TÉTANIQUE.

Le tétanos est produit par le développement constant, au niveau de la plaie provocatrice, d'un bacille spécial que Nicolaïer a rencontré et décrit, en 1884, dans le pus des animaux rendus tétaniques par l'inoculation de parcelles de terre. On admet en outre, aujourd'hui, que ce bacille ne produit les symptômes caractéristiques du tétanos que par une action indirecte, grâce au poison qu'il sécrète, à sa toxine. Introduit dans l'organisme, il reste localisé au foyer d'inoculation : là, il sécrète ses produits solubles qui sont entraînés par le courant lymphatique et sanguin dans tous les organes et particulièrement dans les centres nerveux.

Telles sont les notions qui résultent de l'expérimentation sur les animaux : rappelons brièvement comment on les a acquises.

Pour cette étude, un point était d'abord indispensable: isoler en cultures pures le bacille tétanique. Après sa découverte, Nicolaïer s'y était attaché en vain; à son tour Rosenbach, malgré des éliminations successives, n'avait pu isoler ce bacille, qu'il trouvait toujours associé à des microbes saprophytes. En 1889, Kitasato, après avoir isolé cet organisme du pus d'un homme tétanique ou d'animaux infectés avec de la terre, l'a cultivé le premier à l'état de pureté, et a montré que l'inoculation de ces cultures pures à diverses espèces animales provoquait sûrement un tétanos expérimental identique au tétanos humain. Dans un important mémoire (1), il a fourni un procédé d'isolement facile du bacille tétanique, et définitivement fixé ses caractères morphologiques et quelques-unes de ses propriétés biologiques principales. Le terrain était dès lors bien préparé pour l'étude expérimentale de la maladie: aussi, nombreuses et riches en données intéressantes ont été les recherches de ces trois dernières années. Nous résumerons seulement ici celles qui, ayant démontré la localisation du bacille au niveau de la plaie provocatrice, et l'importance primordiale de sa toxine pour la production des symptômes tétaniques, ont en définitive conduit à l'étude de l'immunité et de l'immunisation, et à la pratique des injections anti-toxiques.

1. Kitasato, *Le bacille du tétanos*. *Zeitsch. f. Hyg.*, novembre 1889.

I. — *Le bacille reste localisé au niveau du foyer d'inoculation.*

Que devient, en effet, le bacille après avoir été inoculé sous la peau ? Cette question a été beaucoup étudiée, et les résultats obtenus ont été d'abord contradictoires : mais ces divergences primitives semblent dûes aux conditions différentes dans lesquelles a été faite l'observation.

Au niveau de la plaie provocatrice, si l'on fait des recherches sur des animaux inoculés avec de la terre, du pus d'une plaie de tétanique ou des cultures impures, on rencontre toujours de nombreux bacilles ; sur ce point tous les auteurs sont d'accord. Mais si l'on fait ces recherches dans la plaie d'animaux inoculés avec des cultures pures il n'en est plus de même.

Kitasato dit que, dans ces conditions, le bacille diminue peu à peu au niveau de la plaie, et qu'après dix heures on n'en trouve plus au point d'inoculation. Tizzoni, Cattani et Baquis affirment, au contraire, que si l'on a soin de pratiquer des examens répétés, on le retrouve, mais toujours en petit nombre. C'est aussi la conclusion à laquelle sont arrivés Sanchez Toledo et Veillon, dans une étude très consciencieuse de la question (1). « Tout d'a-

1 Sanchez, Toledo et Veillon. *Recherches microbiologiques et expérimentales sur le téanos* (Arch. de médecine expérimentale et d'anal. path., novembre 1890).

bord, disent-ils, nous ne trouvions point d'organismes au point d'inoculation, mais en multipliant nos examens, en les prolongeant avec patience, nous avons presque toujours trouvé au microscope quelques bacilles caractéristiques. C'est juste au point inoculé qu'il faut chercher, c'est avec la sérosité recueillie au niveau de la petite suffusion sanguine qu'il faut faire des frottis sur de nombreuses lamelles. Si d'une façon presque constante il y a des bacilles au point d'inoculation, il faut aussi avouer qu'ils y sont en très petit nombre, et, pour démontrer leur présence par l'inoculation, il faut exciser un fragment assez volumineux de la partie inoculée et le porter sous la peau d'un animal neuf qui meurt avec tous les symptômes du tétanos. En se contentant d'inoculer avec une simple aiguille trempée dans la sérosité on s'expose à avoir un résultat négatif. »

Vaillard et Vincent, dont les recherches approfondies sur le tétanos sont légitimement appréciées, sont arrivés à une opinion analogue, quoique moins affirmative : « Il est rare de trouver dans la région inoculée (avec des cultures pures) par l'examen microscopique, les bacilles du tétanos ou leurs spores même chez les animaux qui succombent dans un délai très court n'excédant pas 26 heures ; lorsque la recherche est positive, c'est à peine si l'on en compte quelques unités sur un grand nombre de préparations. Mais si on ensemente un lambeau de tissu conjonctif prélevé au même point on obtient

toujours une culture du microbe; il en est également ainsi dans les cas où la mort survient 3, 4 ou 8 jours après l'inoculation » (1). Nous verrons plus loin comment Vaillard et Vincent expliquent cette diminution progressive des bacilles au point d'inoculation de cultures pures, tandis que ces bacilles pullulent au contraire dans la plaie provocatrice lorsqu'il s'agit du tétanos humain, ou des animaux inoculés avec de la terre, du pus d'une plaie de tétanique ou des cultures impures. Que d'ailleurs, dans les deux cas, le bacille existe dans la plaie, cela n'est pas douteux : les inoculations des tissus sont là pour en témoigner.

Mais existe-t-il dans le sang, dans les organes se généralise-t-il, comme l'ont prétendu certains observateurs, Hochsinger, Shakerpeare, Dor? Ou reste-t-il localisé au point d'amélioration, comme tendent à le prouver les expériences de Nicolaïer, Rosenbach, Beumer, Bonome, Kitasato, Sanchez Toledo et Veillon?

Cette dernière opinion est aujourd'hui acceptée comme vraie.

Kitasato n'a pu, ni par des cultures, ni par des examens microscopiques, ni par des inoculations, retrouver le bacille dans le sang.

Sanchez, Toledo et Veillon, dans leurs recherches à ce sujet, confirment en grande partie les assertions de Nicolaïer et de Kitasato. Voici leurs résultats :

1. Vaillard et H. Vincent. *Contribution à l'étude du tétanos. Annales de l'Institut Pasteur*, janvier 1891.

Sur des lapins inoculés de tétanos depuis quarante-huit heures et commençant à présenter des symptômes tétaniques, ils ont mis la carotide à nu et recueilli du sang dans des tubes stérilisés. Une partie de ce sang futensemencé, une autre partie laissée dans un tube à culture anaérobie et mise à l'étuve; enfin avec la troisième partie, ils inoculèrent des animaux, lapins, cobayes, rats, auxquels ils injectèrent de fortes doses (de 15 à 20 centimètres cubes). Cultures et inoculations restèrent négatives. Donc, sur l'animal vivant, le sang de la circulation générale ne contient pas de bacille du tétanos, tout au moins dans l'immense majorité des cas.

Pendant qu'alors même que le bacille du tétanos ferait défaut, à un moment donné, dans le sang, il se pourrait fort bien que des foyers secondaires se développassent dans les organes, ces observateurs ont fait aussi des inoculations sous-cutanées avec le foie, la rate, le cerveau et le bulbe d'animaux tétaniques, extraits immédiatement après la mort. Résultats presque toujours négatifs encore.

Mais si, au lieu d'employer le sang ou les organes d'animaux tétaniques *vivants* ou *morts depuis peu de temps*, on emploie le sang ou les organes prélevés sur le cadavre d'animaux tétaniques un temps plus ou moins long après la mort, les résultats changent: dans ces conditions, on réussit presque toujours à donner le tétanos aux animaux inoculés; et les résultats positifs de ces inoculations sont d'autant plus nombreux que les matières inoculées provien-

nent d'animaux morts depuis peu de temps. Aussi nombre d'expérimentateurs ont-ils signalé la virulence constante des organes provenant d'animaux tétaniques.

Pendant la vie, concluent Toledo et Veillon, le bacille tétanique, anaérobie, « ne peut pulluler dans le sang, sans doute à cause de la présence de l'oxygène faiblement lié à l'hémoglobine; mais après la mort, la petite réserve de l'oxygène du sang ne se renouvelant plus par la respiration disparaît, et le sang présente alors toutes les conditions requises d'anaérobiose. A ce moment seulement les quelques rares bacilles, qui avaient passé dans le sang au moment de l'agonie, se développent et se cultivent dans différents organes, tels que le sang, le foie, la rate, la moelle épinière, etc. » C'est l'analogue de ce qui se passe pour un autre microbe anaérobie : le vibron septique de Pasteur (bacille de l'œdème malin) : ce bacille reste presque exclusivement localisé au niveau de la plaie d'inoculation, et, pendant la vie de l'animal, le sang en renferme un très petit nombre ou même n'en contient pas; au contraire quelques heures après la mort, on peut aisément constater sa présence dans le sang.

L'absence de généralisation du bacille spécifique chez les animaux inoculés avec les cultures pures, disent Vaillard et Vincent⁽¹⁾, concorde entièrement avec les faits observés sur l'homme ou les animaux

1. Vaillard et Vincent. *Contribut. à l'étude du tétanos. Annales de l'Institut Pasteur*, janvier 1891.

atteints de tétanos spontané (c'est-à-dire non expérimental); les organes de ces derniers ne contiennent, en effet, que très exceptionnellement l'agent pathogène.

II. — *Toxine tétanique : sa diffusion dans l'organisme ; son importance primordiale dans la production du tétanos.*

Il est donc établi que chez l'homme ou l'animal atteint de tétanos, l'agent pathogène ne se trouve constamment qu'au niveau de la lésion provocatrice ; il ne diffuse pas dans l'organisme ; il ne pulule ni dans le sang ni dans les organes. Comment expliquer alors qu'une culture aussi restreinte, dans une plaie souvent insignifiante, puisse déterminer les symptômes de la maladie ? Naturellement on a été conduit à supposer que le bacille tétanique sécrétait, au foyer de la végétation, un poison extrêmement actif qui se répand dans l'organisme.

Dès 1884, à l'époque de la découverte du bacille tétanique, Nicolaïer avait émis l'idée de la sécrétion possible d'un principe toxique au niveau de la plaie. Tel était aussi l'avis de Rosenbach. Le premier, Brieger étudia ce poison tétanique : mais il se servait de cultures impures, les seules que l'on possédât à cette époque. Après lui et avec sa méthode, Weyl et Kitasato isolèrent cette toxine de cultures pures : et Nocard, Hochsinger, Shakespeare en vérifièrent les effets.

L'existence de ce poison est facile à démontrer : à l'exemple de Kund Faber (1), il suffit de le chercher dans les milieux nutritifs où le microbe a vécu.

« Si on filtre sur porcelaine une culture pure du bacille tétanique en bouillon datant de 18 à 20 jours, on obtient un liquide privé de tout germe, et d'une toxicité considérable pour les animaux. Inoculé à des lapins, cobayes ou souris, sous la peau, dans les muscles, la cavité péritonéale, le sang, sous la dure-mère, il détermine sûrement un tétanos typique, mortel, ne différant en rien de celui que provoque l'injection des cultures vivantes. La dose active de ce liquide peut être réellement infinitésimale. Un cent millième de centimètre cube donne le tétanos à la souris. Un cinq centième, un huit centième de centimètre cube produit chez le cobaye un tétanos mortel en 50 ou 60 heures; il suffit même de un millième de centimètre cube pour tuer l'animal en trois jours.

Les effets sont nuls lorsqu'on fait pénétrer le liquide par la voie digestive.

Le produit de la filtration des cultures contient donc une substance chimique qui, en l'absence du microbe vivant, détermine chez les animaux une intoxication mortelle; la maladie produite par la toxine seule, agissant à dose extrêmement faible, ne diffère en rien, ni par les symptômes, ni par l'évo-

1. Kund Faber. *Berl. Klin. Woch.*, 1890, n. 31. Résumé d'un travail antérieur.

lution, de celle que provoque l'inoculation du bacille tétanique lui-même.

Le tétanos de l'homme et des animaux est, en réalité, comme l'avaient pensé les premiers observateurs, une *intoxication* causée par le poison que le bacille secrète au foyer si restreint de sa culture; de là ce poison se diffuse dans l'organisme. Sa diffusion est probablement très rapide. Si on injecte une goutte ou une fraction de goutte de liquide filtré vers l'extrémité terminale de la queue d'un rat, c'est-à-dire dans une région où le tissu conjonctif est très dense et peu propice à une prompt absorption, on peut, trois quarts d'heure après l'inoculation, sectionner l'organe à 2 ou 3 centimètres au-delà du point infecté, sans que l'évolution ultérieure de la maladie soit sensiblement modifiée; l'animal meurt presque aussi rapidement que le témoin» (Vaillard et Vincent).

Bruschettini et Camara-Pestana ont étudié la diffusion de ce poison : elle se ferait le long du système nerveux par l'intermédiaire de la voie sanguine. Camara-Pestana pense que le poumon, la rate, les reins, mais surtout le foie empruntent au sang et retiennent le principe toxique : celui-ci s'éliminerait peu par les urines, contrairement à l'opinion de Bruschettini, Kitasato, Niesen avaient déjà noté l'existence de la toxine dans le sang. Roux et Vaillard admettent que la toxine se rencontre un peu partout, dans les viscères comme dans certaines humeurs (œdème, humeur aqueuse, salive, lait),

mais qu'elle n'existe nulle part en aussi grande abondance que dans le sang.

L'importance primordiale du poison tétanique est encore confirmée par les expériences de Vaillard et Vincent, établissant la part respective du microbe et de la toxine dans les effets consécutifs à l'inoculation des cultures pures. Nous venons de voir que l'inoculation de la toxine seule, préalablement débarrassée de tout bacille par la filtration, provoque sûrement le tétanos. Inversement, entre les mains de Vaillard et Vincent, l'inoculation de cultures pures sporulées, préalablement débarrassées de leur toxine par la chaleur ou des lavages répétés, n'eût pu provoquer le tétanos. De grandes quantités de bacilles ou de spores, ainsi dépourvus de toxine, restent inertes et sans effet sur l'animal : les bacilles ne pullulent pas, les spores sont incapables de germer parce que les uns et les autres sont immédiatement englobés par les leucocytes, détruits par la phagocytose.

Mais, point important, et sur lequel insistent beaucoup ces expérimentateurs : que, par un moyen quelconque, on atténue ce rôle préservateur des phagocytes, bacilles et spores se développeront, se multiplieront, secrèteront leur toxine, et le tétanos sera produit. Cet obstacle à la phagocytose, on le réalise expérimentalement en faisant agir sur les tissus inoculés un agent chimique (acide lactique, tri-méthylamine), un traumatisme banal, ou en ajoutant aux bacilles tétaniques des microbes adven-

tices. Et c'est là l'explication du fait signalé plus haut : tandis que le bacille tétanique diminue, disparaît presque entièrement au point d'inoculation de cultures pures, il se multiplie au contraire et pullule au point d'inoculation de cultures impures, dans la plaie d'animaux inoculés avec de la terre, et dans le pus de la plaie d'un homme tétanique. Quant au laboratoire on inocule des cultures, pures on injecte en même temps le microbe et une dose de toxine suffisante pour tuer l'animal. Mais bien différentes sont les conditions lorsque l'homme ou les animaux contracteront spontanément le tétanos : ici, la plaie est souillée par des produits contenant des spores du bacille tétanique qui, avant de provoquer la maladie, auront à germer et à sécréter le poison spécifique. Il ne suffira pas de leur pénétration dans la plaie pour que la maladie s'ensuive, et diverses conditions seront nécessaires pour que l'infection se produise : un trouble dans la vitalité des tissus où pénètre le bacille, l'état de la plaie qui le reçoit, et surtout l'association avec certains microbes. Ainsi, s'explique, d'une part, la rareté relative du tétanos, malgré l'ubiquité du microbe qui le provoque et la facilité avec laquelle il peut être apporté au contact des plaies et, d'autre part, l'action tétanigène de la terre si riche en microbes divers qui aident au développement du bacille pathogène.

Nous avons peut-être insisté sur les considérations qui précèdent, et qui ne se rapportent pas immédiatement à notre sujet : mais elles jettent un tel

jour sur la pathogénie du tétanos humain que nous n'avons pu nous résoudre à ne pas les rappeler. Ne prouvent-elles pas d'ailleurs que le microbe, par lui-même, n'intervient pour rien dans la production des symptômes tétaniques, et qu'il ne provoque la maladie qu'indirectement, par la toxine qu'il secrète ?

Quelques mots encore, avant d'en finir avec l'étude de cette toxine tétanique, dont l'importance primordiale, on le voit, est nettement établie.

III. — *Nature de la toxine tétanique.*

Nous serons brefs dans l'exposé de ces notions un peu arides. On tend à admettre aujourd'hui que le poison tétanique est une substance analogue aux diastases qu'ont fait connaître les belles études de MM. Roux et Versin sur la diphtérie.

Brieger, dans ses premières recherches, avait cru pouvoir affirmer que le bacille du tétanos élaborait des ptomaïnes diverses : tétanine, tétanosoxine, spasmodine, dont il donnait même la formule clinique, et qu'il considérait comme les agents de l'empoisonnement. Mais il opérait, nous l'avons vu, sur des cultures impures. S'inspirant des travaux de Roux et Versin sur la diphtérie, Knud Faber, Tizzoni et Cattani conclut à la nature diastasique probable de ce poison. Les recherches de Vincent et Vaillard confirment leur opinion et montrent combien est étroite la parenté qui relie le poison de la

diphthérie à celui du tétanos. « La toxine du tétanos, disent-ils, ne présente aucun des attributs propres aux ptomaines, aux alcaloïdes ; par l'ensemble de ces caractères, elle se rapproche du poison diphthérique dont MM. Roux et Versin ont établi les analogies frappantes avec les diastases ou encore avec les veines, comme les diastases, le poison tétanique est détruit par la chaleur à des températures peu élevées (65°), par l'action de l'air et de la lumière solaire ; il est précipitable par l'alcool ; il adhère à certains précipités. Comme les veines, il agit à dose impondérable et n'exerce aucun effet lorsqu'on l'introduit par les voies digestives (1). »

Rappelant les analogies que présentent la diphthérie et le tétanos, Vaillard et Vincent montrent que les points de contact sont si nombreux entre les deux maladies qu'elles deviennent pour ainsi dire superposables. Toutes deux sont produites par un microbe qui se cultive en un point fort restreint de l'organisme, ne franchit pas les limites de la lésion locale, ne se généralise pas. Dans l'un et l'autre cas, l'agent pathogène élabore au foyer de sa végétation une substance chimique d'une extrême activité qui se répand dans l'organisme, et que l'on retrouve aisément dans les cultures. Les deux microbes agissent donc à distance par l'intermédiaire d'un poison ; la diphthérie et le tétanos sont éminemment des maladies d'intoxication. La toxine produite par le

1. Vincent et Vaillard. *Loco citato*.

Le bacille tétanique est exactement comparable à la toxine sécrétée par le bacille diphtéritique : mêmes propriétés essentielles permettant de les assimiler aux diastases. La différence intervient dans l'action propre à chacune d'elles. Le poison diphtéritique exerce des effets immédiats ou à long terme ; il peut agir sur des tissus d'ordres divers, et produire des lésions multiples. Le poison tétanique, au contraire, ne paraît avoir que des effets immédiats qui se limitent au système neuro-musculaire.

Dans une communication récente, Courmont et Doyon admettent, dans les cultures de tétanos, l'existence d'un ferment qui serait seul capable de produire la toxine dans le corps de l'animal. Pour eux, la question serait donc plus complexe encore ; le bacille de Nicolaïer n'engendrerait l'intoxication que par l'intermédiaire d'un ferment, inoffensif en lui-même, mais élaborant aux dépens de l'organisme une substance tétanisante, dont les effets seraient comparables à ceux de la strychnine.

Quoiqu'il en soit, toutes les recherches précédentes sur le poison tétanique offrent un réel intérêt, en ce qu'elles devaient en définitive conduire à l'étude de l'immunité et de l'immunisation, c'est-à-dire à l'étude des méthodes de traitement du tétanos expérimental.





CHAPITRE II

IMMUNISATION DES ANIMAUX CONTRE LE TÉTANOS. ACTION ANTI-TOXIQUE DU SÉRUM DES ANIMAUX IMMUNISÉS.

Certains animaux possèdent l'immunité naturelle contre le tétanos : ainsi le pigeon et surtout la poule peuvent supporter sans dommage des quantités très considérables des cultures les plus actives. Le chien est très résistant. Au contraire, la souris blanche, le rat et le cobaye sont les animaux les plus sensibles à l'action du virus : le lapin l'est à un degré moindre.

Chez l'homme une atteinte antérieure ne confère pas toujours l'immunité : il existe quelques observations (Scheesmann, Verneuil), qui paraissent montrer que des individus guéris d'une première atteinte du tétanos ont ultérieurement succombé à une atteinte nouvelle.

Cette immunité semblait tout d'abord refusée au tétanos expérimental. L'inoculation de cultures pures avait parfois, quoi qu'exceptionnellement, déterminé chez les animaux des symptômes tétaniques indiscutables, mais atténués : ces animaux ne succombaient pas. Si plus tard, à ces animaux

complètement guéris, on inoculait de nouveau une culture du bacille tétanique (S. Toledo et Veillon), en un échantillon de terre tétanique (Bossano) ils succombaient à un tétanos mortel aussi régulièrement que les animaux témoins. L'expérimentation était donc d'abord avec l'observation, et il paraissait impossible de conférer l'immunité.

Mais en décembre 1890, parut le premier mémoire de MM. Behring et Kitasato : recherches d'une importance considérable qui ont été le point de départ des tentatives de guérison des animaux tétaniques au moyen des injections de sérum d'animaux immunisés (1).

Ces savants apprirent que les injections d'une substance chimique, que l'on sut plus tard être le trichlorure d'iode, rendaient les animaux absolument réfractaires, les vaccinaient contre le tétanos. Cette immunité des lapins et des souris vaccinés contre le tétanos, affirmèrent-ils, dépend de leur propriété qu'a acquise leur sérum de rendre inoffensives les toxines secrétées par le bacille du tétanos. Voici les conclusions de leurs expériences :

1° Le sang d'un lapin rendu réfractaire au tétanos est capable de détruire les toxines du tétanos;

2° Cette propriété peut se démontrer pour le sang extrait des vaisseaux et pour le sérum, débarrassé de toute cellule, qui en provient;

1. Behring et Kitasato. *De l'immunité contre la diphtérie et le tétanos chez les animaux.* *Deutsche med. Wochenschr.*, n° 49, 4 décembre 1890, p. 1113.

3° Cette propriété est si durable qu'elle persiste même après la transfusion dans l'organisme d'autres animaux; elle permet ainsi un traitement de l'affection;

4° Cette propriété manque dans le sang d'animaux non réfractaires, et le poison tétanique peut se retrouver après leur mort dans le sang et les autres humeurs.

Cette propriété, ajoute Behring dans une note complémentaire, pourra être appelée « antitoxique » ou « antifermentative », en opposition aux termes « antiseptique » et « désinfectant » qui expriment une action destructive, agissant sur les germes eux-mêmes.

Ainsi se trouvait acquise une notion de la plus haute importance : l'immunisation des humeurs animales et l'action antitoxique de ces humeurs.

La vaccination contre le tétanos et les propriétés thérapeutiques du sérum de ces animaux vaccinés se révélaient avec toute leur importance.

Behring et Kitasato conféraient donc aux animaux l'immunité contre le tétanos par l'inoculation de cultures en bouillon suivie d'injection de trichlorure d'iode. En confirmant leurs expériences et les propositions fondamentales qu'ils en avaient tirées, d'autres expérimentateurs ont montré qu'il existait des procédés différents, et quelques-uns plus pratiques pour vacciner les animaux.

Vaillard, dans une communication à la société de Biologie (1), indiquait une méthode plus sûre. Cette

méthode utilise les propriétés vaccinales que possèdent les cultures filtrées du microbe, lorsqu'elles ont été partiellement dépourvues de leur toxicité par le chauffage ; elle consiste à introduire dans le sang des doses massives de cultures filtrées, chauffées à des températures progressivement décroissantes, 60°, 55°, 50°, puis des quantités graduellement augmentées de cultures filtrées dont la toxicité est entière. Les cultures filtrées et chauffées suffisent déjà pour donner l'immunité aux animaux et conférer au sang la propriété anti-toxique ; l'état réfractaire est ensuite renforcé par l'injection des cultures douées de toute leur toxicité.

Brieger, Kitasato et Wassermann immunisaient le lapin et la souris par un mélange d'extrait de thymus et de culture tétanique. Renouvelant les recherches de Wooldridge sur la culture des microbes dans l'extrait de thymus, ils montraient que les cultures du bacille de Nicolaïer dans ce milieu étaient asparogènes et partant peu toxiques, que l'addition seule de cet extrait à une culture filtrée du tétanos détruisait peu à peu la toxicité première et la rendait vaccinale.

Tizzmi et Cattani vaccinaient les animaux par l'injection de petites doses successives de cultures vivantes. Si l'on procède avec ménagement, on peut en effet conférer l'immunité par les inoculations sous-cutanées, d'abord à des doses très faibles, puis lentement progressives, de toxine non modifiée.

Les moyens ne manquent pas, on le voit, pour

rendre sûrement réfractaires au tétanos, non-seulement le lapin, mais aussi les animaux les plus réceptifs comme le cobaye, le rat. Mais il existe un procédé très simple, plus expéditif que les précédents, qu'a mentionné M. E. Roux dans son discours sur l'immunité au congrès de Londres : il consiste à employer la toxine modifiée par l'iode. Ce moyen est facile, pratique, et donne des résultats certains : l'iode, à faible dose, neutralise ou modifie instantanément le poison tétanique. C'est par ce procédé d'immunisation que M. Roux prépare le sérum antitoxique qui a été employé dans les dix cas de tétanos ainsi traités en France jusqu'à ce jour : nous l'exposerons donc avec les détails qu'il mérite.





CHAPITRE III

DU SÉRUM ANTITOXIQUE.

Le sérum du sang des animaux immunisés contre le tétanos possède donc la propriété de détruire la toxine tétanique.

Nous verrons ici par quelle méthode M. Roux prépare ce sérum antitoxique, quelles en sont les propriétés, comment on en évalue l'activité.

I. — *Préparation du sérum antitoxique.*

Le sérum des animaux *naturellement* réfractaires au tétanos, n'a aucun pouvoir antitoxique : ce fait est aujourd'hui bien établi. La poule, par exemple, reste insensible à l'injection de fortes doses de toxine, ou à l'inoculation de bacilles ; elle ne prend pas le tétanos : cependant son sang mélangé avec du poison tétanique n'a aucune action sur ce poison : il n'est pas antitoxique. « L'immunité de la poule, disent MM. Roux et Vaillard, n'est donc point due à une propriété antitoxique du sang », mais on peut toutefois rendre ce sang antitoxique. Qu'on injecte

à la poule une forte dose de poison tétanique : pendant les premiers jours le sang est toxique et donne le tétanos aux souris, mais il disparaît bientôt, et au bout de deux semaines environ le sérum fourni par la poule manifeste un énergique pouvoir antitoxique.

MM. Roux et Vaillard ont encore observé que chez les animaux sensibles au tétanos, chez le lapin, par exemple, on peut créer un état réfractaire, conférer une immunité très persistante, sans donner à leurs humeurs une propriété antitoxique appréciable.

Celle-ci n'apparaît que lorsque ces animaux ont reçu des doses notables de poison tétanique.

« La propriété antitoxique du sérum, disent ces savants expérimentateurs, est d'autant plus marquée que la quantité de toxine introduite dans le corps est plus grande. Telles sont les données qui doivent nous guider pour la préparation du sérum antitoxique.

« Dès l'heure où MM. Behring et Kitasato annonçaient leurs premiers résultats, nous étions en possession de méthodes simples et sûres pour donner rapidement l'immunité contre le tétanos aux diverses espèces animales.

« Dans celle que nous avons adoptée, on se sert de cultures tétaniques en bouillon peptonisé, âgées de quatre à cinq semaines ; ces cultures, filtrées par terre poreuse, fournissent un liquide clair qui est notre toxine tétanique extrêmement active, puisque

1/4000 de c. c. tue une souris. Cette toxine, mélangée à une solution iodée, perd en grande partie ses propriétés nuisibles, et constitue le liquide vaccinal, qui n'est nullement caustique. Pour fixer les idées, nous citerons comme exemple la vaccination d'un lapin du poids de 2 k. 500.

Le premier jour de l'expérience, le lapin reçoit sous la peau un mélange de 3 c. c. de toxine et de 1 c. c. de solution de Gram (1).

Le cinquième jour de l'expérience, le lapin reçoit sous la peau un mélange de 5 c. c. de toxine et 2 c. c. de Gram.

Le neuvième jour de l'expérience, le lapin reçoit sous la peau un mélange de 13 c. c. de toxine et de 3 c. c. de solution de Gram.

Huit jours après cette troisième injection, l'animal donne un sérum qui, mélangé à son volume de toxine, rend celle-ci inoffensive. Dès ce moment, on peut sans danger injecter de la toxine pure, soit successivement : 5 c. c., 10 c. c., 15 c. c., 20 c. c., 30 c. c., 40 c. c., en ayant soin de laisser un intervalle de huit jours entre chaque opération. Dans la suite, on rapprochera les injections, et on les fera dans le péritoine ou dans le sang lorsqu'on en sera arrivé à introduire d'un seul coup de grandes mas-

1. Nous rappellerons ici la formule de la solution de Gram :

Eau.	20 gram.
Iodure de potassium	1 gram.
Iode	à saturation.

ses de toxine. Des lapins ainsi immunisés, reçoivent en une seule fois, sans manifester autre chose qu'une élévation de température de quelques dixièmes de degré, 100 c. c. ou même 120 c. c. d'une culture filtrée dont 0 c. c. 00025 suffisent à tuer une souris.

« Ce procédé d'immunisation est rapide et sans inconvénient : il réussit également bien sur le cobaye, le cheval, la brebis, la vache... Plus l'animal que l'on veut vacciner est sensible au tétanos, plus on prolongera les injections de toxine iodée. Ainsi, on ne commencera à injecter au cheval de la toxine pure que lorsqu'on aura constaté que son sang est antitoxique.

« Nous ne connaissons pas la modification que l'iode fait subir à la toxine : la réaction se produit pour ainsi dire instantanément dès que le mélange est fait ; il est inutile d'attendre que la teinte de l'iode ait disparu. Beaucoup d'autres agents modifient le poison tétanique ; mais aucun n'est d'un maniement aussi facile que l'iode et ne donne de meilleurs résultats. »

L'immunité persiste, chez les animaux, longtemps après la cessation des injections vaccinales ; mais la décroissance du pouvoir antitoxique de leur sang est constante dès que l'on suspend les injections de toxine ; elle est déjà manifeste dans les quinze à vingt jours qui suivent la dernière injection vaccinale, et elle s'accuse de plus en plus. Il importe donc, pour avoir un sérum très actif, de faire périodique-

ment des injections de toxine aux animaux qui le fournissent. Non seulement on empêche ainsi l'affaiblissement des pouvoirs antitoxiques et immunisants, mais on l'accroît sans cesse en proportion des quantités de toxine injectée. Chaque nouvelle introduction de poison tétanique exalte l'activité du sérum, et il semble que l'expérimentateur puisse ainsi l'augmenter indéfiniment.

... En procédant par injections massives (50 c. c. pour un lapin, 200 à 300 c. c. pour un cheval) espacées de dix en dix jours, on élèvera continuellement le pouvoir antitoxique, et l'on pourra puiser le sérum une dizaine de jours après l'opération. Les procédés que nous venons d'exposer nous ont servi à immuniser un certain nombre d'animaux, lapins, chevaux, vaches. Nous avons imité M. Behring en nous adressant à des espèces de grande taille qui fournissent assez de sérum pour entreprendre le traitement de l'homme. M. Nocart a bien voulu nous prêter son concours pour la vaccination des chevaux et de la vache. L'activité du sérum d'un des chevaux dépasse aujourd'hui 10,000,000 ; c'est ce degré d'activité que M. Behring regardait comme particulièrement favorable aux essais thérapeutiques. Le lait de la vache est aussi une source d'antitoxine très active.

Pour garder le sérum en provision, nous le desséchons dans le vide et nous le conservons à l'état sec ; au moment de s'en servir, il est dissous dans six fois son poids d'eau distillée stérile. La dessica

tion ne diminue pas son efficacité et permet de le conserver indéfiniment (1).

II. — *Notation de l'activité antitoxique du sérum.*

Behring a proposé de mesurer cette activité d'après la quantité de sérum nécessaire pour immuniser un gramme de souris. Cette notation est très commode ; Roux et Vaillard l'ont adoptée. Ainsi, dit-on, qu'un sérum est actif au millionième, cela signifie qu'un centimètre cube de ce sérum suffit à immuniser 1000 kilogrammes de souris ; ou encore, qu'une souris de 20 grammes sera rendue réfractaire par l'injection de deux-cents millièmes de centimètre cube de ce sérum. Certaines précautions sont d'ailleurs nécessaires pour mesurer cette activité. Il faut bien connaître l'énergie de la toxine d'épreuve, n'injecter cette toxine que dix à douze heures après le sérum, pour que celui-ci ait bien eu le temps d'agir. La résistance individuelle des souris est d'ailleurs variable. Aussi, malgré son apparence mathématique, la notation n'a-t-elle pas une valeur absolue : d'une façon générale, les chiffres par lesquels M. Roux indique l'activité de ses sérums sont plutôt au-dessous de la réalité. Les indications que donne cette notation sont suffisamment exactes, et surtout faciles à comparer.

1. Roux et Vaillard. *Contribution à l'étude du tétanos. Préventions et traitement par le sérum antitoxique. Annales de l'Institut Pasteur*, février 1893.

Les cobayes, qui sont très sensibles à l'action du poison tétanique, peuvent aussi servir pour ces mesures: MM. Roux et Vaillard ont constaté à maintes reprises que la dose de sérum qui immunise un gramme de souris rend aussi réfractaire un gramme de cobaye.

In vitro, on peut encore mesurer le pouvoir antitoxique d'un sérum, d'après la quantité de ce sérum nécessaire pour rendre inoffensif un volume donné d'une toxine dont l'activité est connue. La propriété immunisante du sérum croît proportionnellement à sa propriété antitoxique.

III. — *Propriétés et mode d'action du sérum antitoxique.*

Depuis les mémoires de Behring et Kitasato, les faits prouvant les remarquables propriétés du sérum des animaux immunisés sont devenus classiques. On peut facilement les vérifier.

Voici, par exemple, une toxine tétanique mortelle pour le cobaye à la dose de 0 centimètre cube, 003; mélangeons parties égales de cette toxine et de sérum antitoxique et injectons au cobaye des volumes de ce mélange contenant 2, 3, 5 centimètres de culture filtrée, c'est-à-dire une dose bien supérieure à la dose mortelle: le cobaye reste indemne.

Cette action du sérum s'exerce aussi bien dans

l'organisme vivant que dans les verres à expériences.

Chez un lapin immunisé, c'est-à-dire dont le sérum est antitoxique, si, à l'exemple de Roux et Vaillard, on introduit d'un seul coup dans le sang, par une veine d'oreille, 120 centimètres cubes de culture tétanique filtrée, et qu'on recueille le sang une demi-heure après l'opération, on voit qu'injecté aux souris, non seulement il n'est pas toxique, mais il leur donne l'immunité.

Plus difficile à résoudre est la question de savoir le mécanisme de l'action de l'antitoxine sur la toxine. Comment l'une neutralise-t-elle les effets de l'autre ? « La substance antitoxique contenue dans le sérum contracte-t-elle une combinaison définie avec la toxine, à la manière d'un aide qui sature un alcali, ou se comporte-t-elle comme un ferment qui provoquerait un dédoublement encore inconnu de la toxine ? » On l'ignore, du moins quelques expériences de MM. Roux et Vaillard montrent-elles que tout se passe comme si les deux corps se détruisaient mutuellement. L'action de l'antitoxine sur la toxine est instantanée : dès que le mélange est fait, il est inoffensif pour les animaux. Si, dans un volume donné de sérum antitoxique on verse des quantités graduellement croissantes de toxine, il arrive un moment où le pouvoir antitoxique de ce sérum est anéanti : il contient de la toxine libre et donne le tétanos aux animaux.

On ignore aussi comment se forme l'antitoxine

dans le corps des animaux qu'on immunise. C'est seulement après l'injection de grandes quantités de toxine qu'elle est abondante dans le sang. N'est-elle qu'une modification de celle-ci, ou bien est-elle secrétée par certaines cellules du corps excitées par la toxine? On sait toutefois qu'elle existe surtout dans le sang, ou plus exactement dans le sérum: car Behring a prouvé que le caillot n'en contient pas. Mais d'autres liquides de l'organisme immunisé possèdent la même propriété que le sérum: telle la sérosité limpide de l'œdème, telles, mais, à un très faible degré, l'urine et la salive. Le lait, au contraire est riche en antitoxine: il agit comme le sérum. Quant aux organes, il est difficile de les débarrasser complètement du sang qu'ils renferment, et, partant, de savoir si leurs éléments anatomiques contiennent de l'antitoxine. Roux et Vaillard ne pensent pas que la substance anti-toxine soit concentrée dans un organe déterminé qu'on puisse considérer comme son générateur; elle se rencontre un peu partout, mais nulle part en aussi grande abondance que dans le sang.

Cette abondance prédominante de l'antitoxine dans le sang pourrait faire croire que des saignées fréquemment répétées sur un animal vacciné font baisser rapidement le pouvoir immunisant de son sérum. En réalité, il n'en est rien, et, chez un lapin vacciné, par exemple, on peut extraire, en quelques jours, une quantité de sang égale à la masse totale de ce liquide sans que l'activité du sérum baisse

sensiblement. Au point de vue pratique, on peut donc, chez un animal fournisseur de sérum, faire des saignées fréquentes et copieuses, sans notablement diminuer son pouvoir antitoxique.





DEUXIÈME PARTIE

TRAITEMENT DU TÉTANOS CHEZ LES ANIMAUX

Dans leur premier mémoire (1), de décembre 1890, mémoire dont nous avons déjà donné les conclusions, MM. Behring et Kitasato ont donc fait connaître que le sérum des lapins rendus réfractaires au tétanos avait le pouvoir de détruire *in vitro* et dans l'organisme vivant, la toxine sécrétée par le bacille du tétanos. Injecté à la souris vingt-quatre heures avant l'inoculation d'une culture tétanique, ce sérum préserve l'animal, le vaccine contre le tétanos. Jusque-là il ne s'agit que de vaccinations. Mais, ajoutaient ces expérimentateurs, on put employer ce sérum d'une façon thérapeutique, en inoculant d'abord les animaux avec le liquide virulent et en leur injectant ensuite le vaccin. Les animaux ainsi traités survivent. C'est là le premier essai de traitement du tétanos déclaré.

Quelques jours après ce premier mémoire, M. Behring affirmait de nouveau le pouvoir curateur

des injections de sérum antitoxique pour des souris présentant déjà des symptômes très nets de tétanos : « Dans notre travail en commun avec Kitasato, nous n'avons peut-être pas été suffisamment explicites sur l'influence curatrice de la transfusion du sang de lapins réfractaires. Je précise : les souris ne sont pas seulement rendues réfractaires elles-mêmes, non-seulement elle n'éprouvent pas d'accidents tétaniques, si, aussitôt après l'infection, elles reçoivent dans le péritoine du sang de lapin réfractaire, mais elles peuvent être guéries par la transfusion quand les accidents sont déjà très accentués. Une souris a plusieurs de ses extrémités très contracturées, elle semble devoir mourir en peu d'heures, il suffit alors de lui faire cette transfusion pour la guérir presque à coup sûr, et cela si rapidement que, quelques jours après, elle ne paraît pas avoir été malade. Quant à la possibilité d'une guérison dans les cas suraigus, il ne peut en être question ».

Ces propriétés vaccinales du sérum des animaux immunisés furent confirmées par plusieurs expérimentateurs : mais il n'en fut pas de même pour ses propriétés thérapeutiques, curatives.

En mars 1891, Tizzoni et Cattani, dans les *Archives italiennes de Biologie*, confirment la propriété antitoxique du sang des animaux immunisés. Mais ils ajoutent : « Pour ce qui concerne le pouvoir thérapeutique des injections de sérum du sang d'un animal réfractaire, nous avons vu que, non-seulement chez les lapins, mais encore chez les rats,

même quand l'intoxication tétanique a été déterminée par une petite dose de poison (1 à 2 gouttes), et que l'injection du sérum est exécutée avant que les phénomènes tétaniques apparaissent, quatre heures par exemple après l'injection du poison, on ne parvient pas à empêcher ni à arrêter le développement du tétanos. »

En mai 1891, M. Vaillard, dans une communication à la Société de Biologie, apporte le résultat de ses recherches. Il a pu vérifier que le sérum des lapins, rendus réfractaires au tétanos, jouissait en effet des propriétés antitoxiques et préventives signalées par Behring et Kitasato, mais il lui a été impossible de constater les vertus curatives auxquelles ils font allusion. Le sérum, dit Vaillard, empêche les effets du poison tétanique lorsqu'on l'injecte sous la peau de la souris ($1/2$ c. c.) et au cobaye (1 c. c.), vingt-quatre heures et même plusieurs jours avant l'inoculation d'un liquide actif; les animaux ne présentent alors aucun symptôme de tétanos. L'immunité ainsi conférée n'a toutefois rien de durable : après quatorze jours elle commence à fléchir chez la souris; elle n'existe plus chez le cobaye du onzième au quinzième jour. Si le sérum est injecté aux mêmes animaux plusieurs heures après l'introduction de la toxine, par exemple un peu avant le moment où doivent apparaître les premiers symptômes tétaniques, l'effet est nul; l'évolution de la maladie n'est ni modifiée, ni retardée. Toutes les injections de sérum pratiquées chez la souris ou le cobaye

après le début des accidents tétaniques n'ont produit aucun résultat.

Cependant, en août 1891, au Congrès International d'hygiène tenu à Londres, M. Kitasato confirme ses premières conclusions sur la guérison possible du tétanos déjà confirmé par l'injection de sérum^{3^{RE}} antitoxique. Il dit qu'il a pu guérir ainsi des souris tétaniques, même lorsqu'elles étaient déjà très malades.

A cette époque, un premier essai de la méthode avait été appliqué à l'homme. En février, M. Kitasato avait traité par l'antitoxine un enfant atteint de tétanos, dans la clinique de M. Baginsky : il n'obtint pas de succès. Il faut dire, d'ailleurs, que le cas était mauvais, le tétanos des plus graves, et le traitement commencé très tard. Mais dans les derniers mois de l'année 1891, et dans les premiers de 1892, furent publiées en Italie plusieurs observations de tétanos humain, guéri avec l'antitoxine qu'avaient préparé Tizzoni et Cattani. En France, dans le service du professeur Dieulafoy, deux cas de tétanos que MM. Roux et Vaillard traitèrent par des injections de sérum antitoxique, et dont M. Rénou rapporta l'observation, succombèrent à un tétanos nettement caractérisé, quoiqu'ils aient reçu de fortes doses d'un sérum très actif. Nous reproduirons plus loin toutes nos observations et celles qui ont été publiées depuis.

Le traitement qui avait donné de si bons résultats sur les animaux à Behring et Kitasato n'était donc pas toujours aussi efficace chez l'homme. D'ailleurs,

à cette époque, on ne possédait encore que très peu de renseignements sur la méthode qu'avaient suivie ces expérimentateurs chez les animaux : car ils n'en avaient pas encore publié une étude détaillée. Et seule celle-ci pouvait fournir une base solide pour traiter le tétanos humain. Quel devait être le pouvoir antitoxique du sérum ? Quelles doses fallait-il en injecter pour en retirer tout l'effet ?

En août 1892, M. Kitasato publia un nouveau mémoire plus détaillé, où il donnait le résultat de nouvelles recherches (1) sur la thérapeutique du tétanos chez les souris et les cobayes. Une partie de ces expériences concernent la prévention de la maladie ; une autre partie, le traitement du tétanos déclaré.

Pour ce qui est de la prévention du tétanos, M. Kitasato montre que les animaux qui reçoivent le sérum avant la toxine, ou aussitôt après, sont préservés d'une manière constante, même si la dose est faible. Mais le tétanos survient toujours quand le sérum est injecté dans les 12 ou 24 heures qui suivent l'injection : s'il est le plus souvent curable, parfois il est mortel. La quantité de sérum nécessaire pour prévenir le tétanos est d'autant plus forte que l'on intervient plus tard après l'infection.

Pour le traitement du tétanos déclaré, M. Kitasato cite une expérience dont voici le résumé : douze souris sont inoculées au moyen d'une écharde de

1. *Zeitsch. f. hyg.*, août 1892.

bois, imprégnée de spores tétaniques chauffées à 80°, introduite sous la peau. Au bout de 35 heures, toutes ces souris présentent des symptômes de tétanos. Deux servent de témoins et meurent tétaniques, cinquante-cinq heures après l'inoculation. Les dix autres souris sont traitées par des injections intra-péritonéales de sérum antitoxiques : l'activité de ce sérum est de 600,000 environ. Or, cinq des souris traitées meurent tétaniques après 80 heures. Les cinq autres guérissent, mais conservent pendant des semaines de la contracture des membres atteints.

Dans ce deuxième mémoire, M. Kitasato est donc, on le voit, beaucoup moins affirmatif que dans le premier, sur la valeur curative du sérum. Dans son mémoire de 1890 il disait que cette transfusion « guérissait presque à coup sûr, et cela si rapidement que, quelques jours après, elle ne paraît pas avoir été malade, une souris dont plusieurs des extrémités sont contracturées, et qui semble devoir mourir en peu d'heures. » Il ressort au contraire de ses nouvelles expériences que le sérum n'est efficace que s'il est très actif, que si le tétanos a une marche lente, et que si le traitement est appliqué dès les premiers symptômes.

M. Behring, de son côté, a publié récemment un travail d'ensemble sur la « sérum thérapie ». Il rappelle qu'il a guéri des souris, des moutons, et un cheval, chez lesquels le tétanos était déjà déve-

1. Behring, *das Tetanus helserum*. Leipzig, 1892.

loppé avant le commencement du traitement; et il rapporte une observation de tétanos humain guéri par l'antitoxine, et dont l'observation a été prise par le D^r J. Rotter.

Tel était l'état de la question, lorsque, en février 1893, a paru, dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, l'important travail de MM. Roux et Vaillard.

Frappés de ce que les guérisons semblent devenir plus difficiles à mesure que les essais se multiplient et que l'activité du sérum augmente, disent ces savants expérimentateurs, et sentant combien actuellement est nécessaire une étude expérimentale et systématique, ils cherchent à savoir, d'une façon précise, ce que donne la sérum-thérapie sur les animaux, pour pouvoir l'appliquer à l'homme dans les meilleures conditions.

MM. Roux et Vaillard ont contrôlé toutes les expériences faites avant eux; ils en ont ajouté de nouvelles, et en grand nombre, de sorte qu'on peut accepter, sans conteste, les conclusions qu'ils ont émises.

La première partie de leurs expériences a trait à la prévention du tétanos. Ils ont étudié séparément le tétanos résultant d'une infection par la toxine, et celui qui résulte d'une infection par le bacille tétanique (spores chauffées à 80° additionnées d'acide lactique, spores associées à des microbes favorisants, insertion dans les muscles d'une écharde de bois imprégnée de spores chauffées à 80° et d'un coccus favorisant). « Dans les deux cas, c'est le poi-

son tétanique qui produit la maladie : mais dans le premier, la dose de toxine introduite est fixée et ne se renouvelle pas, tandis que dans le second (qui se rapproche davantage des conditions de la maladie naturelle), la toxine est produite en quantité indéterminée par le microbe qui se développe au point d'inoculation. »

Voici les conclusions de ces recherches sur la prévention du tétanos :

« 1° Le sérum antitoxique prévient sûrement le tétanos, même à doses extrêmement petites, lorsqu'il est injecté avant la toxine tétanique ;

2° Lorsque le sérum est injecté en même temps que la toxine, on observe toujours un tétanos local, même quand la quantité du sérum injectée est très grande ;

3° Lorsque le sérum est injecté après la toxine, mais avant l'apparition de tout symptôme tétanique, il y a toujours un tétanos local. La dose de sérum nécessaire pour empêcher la mort est d'autant plus forte que celui-ci est injecté plus tard après l'infection. Après un certain temps écoulé, variable avec les animaux, la prévention n'est plus possible, même avec de grandes quantités de sérum ;

4° Le tétanos est plus ou moins rapide et par conséquent plus ou moins facile à prévenir, selon le lieu où l'injection de la toxine est faite (une même dose de toxine injectée à la patte, est en général moins rapidement meurtrière que si elle est injectée au thorax ou sous la peau de l'abdomen. Dans le

premier cas, ce sont les muscles de la patte qui sont contracturés tout d'abord ; dans le second, la rigidité débute par les muscles respiratoires, ce qui est plus dangereux).

Ces conclusions s'appliquent à des doses moyennes de toxine ;

5° Lorsque l'infection est produite par le bacille tétanique pullulant dans les tissus, la prévention dépend encore de la quantité de sérum injecté et du temps écoulé entre le moment de l'infection et celui de l'intervention. Elle échoue le plus souvent quand les animaux sont inoculés de façon à ce qu'ils aient un tétanos à marche rapide. Elle peut réussir dans les injections lentes et encore dans ces cas, la prévention n'est pas toujours définitive si on n'enlève pas le foyer. La maladie qui paraissait enrayée peut reprendre son cours et la mort survenir après des temps très longs. »

Si ces conclusions sur l'action du sérum antitoxique, comme agent de vaccination, confirment dans leur ensemble, celles de MM. Behring et Kitasato, on voit cependant que MM. Roux et Vaillard ont bien établi le point suivant : quand le sérum antitoxique est injecté assez longtemps après la toxine ou après l'inoculation par le bacille, pour que des lésions cellulaires soient déjà produites, il reste sans effets pour prévenir un tétanos grave ; s'il réussit, ce n'est que dans les formes lentes où les lésions cellulaires ne se produisent que tardivement. Or, quand les accidents tétaniques éclatent, on peut

admettre que les cellules nerveuses sont déjà profondément modifiées ; dans ces conditions, il était probable, *a priori*, que la guérison de la maladie déclarée serait difficile à obtenir, au moins sur des espèces animales aussi sensibles que la souris et le cobaye.

Pour la valeur curative du sérum sur le tétanos déclaré, comme tout à l'heure pour son action préventive, les expériences de MM. Roux et Vaillard ont encore porté sur la maladie provoquée : 1° par l'injection de toxine ; 2° par l'inoculation de spores tétaniques et de terre tétanigène.

1° *Infection par la toxine.* — 9 souris sont inoculées avec des doses moyennes de toxine ; trois sont gardées comme témoins, six reçoivent du sérum actif aussitôt que les premiers signes du tétanos apparaissent.

Des 3 souris témoins, 2 sont mortes, 1 a guéri.

Des 6 souris traitées, 4 sont mortes, 2 ont guéri.

3 cobayes sont inoculés : deux sont traités, un est laissé comme témoin. Ils succombent tous les trois, quoique le sérum employé fut actif au millionième, qu'il ait été injecté à fortes doses, et que le sang des cobayes traités fut très antitoxique au moment de la mort.

2° *Infection par spores tétaniques, sans toxine.* — Pour ce qui est des animaux infectés par des inoculations de spores, MM. Roux et Vaillard ont fait des inoculations par les procédés les plus divers (spores additionnées d'acide lactique ou associées à

un coccus favorisant, écharde de bois imprégnée de spores chauffées à 80° et introduites sous la peau, ou dans les muscles, introduction sous la peau de tétanigène). Voici le résumé de leurs recherches.

Leurs expériences ont porté :

Sur 49 souris : 17 témoins ont donné 15 morts et 2 guérisons ; 32 souris traitées ont donné 28 morts et 4 guérisons.

Sur 62 cobayes : 20 cobayes témoins, 20 morts ; 42 cobayes traités, 42 morts.

Sur 14 lapins : 11 seulement ont pris le tétanos ; 4 témoins, 2 morts, 2 guérisons ; 7 traités, 2 morts, 5 guérisons.

Sur 4 moutons : 2 témoins, 2 morts, 2 traités, 2 guérisons.

En résumé :

43 animaux témoins, 39 morts, 4 guérisons.

83 animaux traités, 73 morts, 10 guérisons.

« Quel que soit le mode d'infection, concluent MM. Roux et Vaillard, il est donc très difficile de guérir le tétanos déclaré chez les animaux. Au moment où apparaissent les premiers symptômes, la quantité de toxine élaborée est le plus souvent suffisante à tuer l'animal, elle a agi sur les cellules, et l'antitoxine ne peut rien contre un empoisonnement déjà fait. Des doses très fortes d'un sérum très actif ont toujours été impuissantes contre un tétanos à marche rapide.

Quelques minutes après l'introduction du sérum curatif dans le péritoine, le sang des animaux traités

est antitoxique et immunisant à un très haut degré, et cependant la maladie poursuit son cours.

Le sérum a prolongé la vie dans les cas de tétanos moins sévère, et encore, si on n'enlève pas le foyer d'infection, on n'est pas sûr, au moins pour les cobayes, que la maladie ne reprendra pas quand le pouvoir antitoxique du sang aura diminué. Il faut être en garde contre ces rechutes du tétanos, et renouveler l'injection du sérum une huitaine ou une dizaine de jours après le début des accidents, alors même que ceux-ci semblent arrêtés et en voie de guérison. »





TROISIÈME PARTIE

TRAITEMENT DU TÉTANOS CHEZ L'HOMME

Nous avons fait avec quelques détails l'exposé théorique et expérimental des injections de sérum antitétanique : seule, en effet, cette étude pouvait nous faire comprendre l'action de l'antitoxine, et surtout nous donner une base solide pour discuter les observations recueillies chez l'homme.

L'annonce des résultats obtenus par M. Kitasato dans le traitement du tétanos expérimental devait forcément être le point de départ de tentatives thérapeutiques chez l'homme.

Un premier point semblait dès le début bien acquis ; les injections sous-cutanées de sérum antitoxique avaient été complètement inoffensives chez les animaux ; toutes les probabilités étaient donc pour qu'il en fût de même chez l'homme. L'expérience a démontré que c'était là une déduction légitime, et, dans les cas ainsi traités, aucun accident quelconque n'est imputable aux injections de sérum.

En second lieu, l'analogie du tétanos humain et du tétanos expérimental autorisaient à conclure à l'analogie des effets d'un même traitement. Est-il besoin de rappeler ici que cette analogie du tétanos, chez l'homme et chez l'animal, déroule nettement des mêmes conditions étiologiques et du même tableau clinique? On a, il est vrai, voulu invoquer contre cette identité la durée différente des périodes d'incubation, beaucoup plus courte chez l'animal (vingt-quatre à trente-six heures chez le lapin) : comme si la plus grande sensibilité de celui-ci ne suffisait à l'expliquer. Nothnagel et Rossbach ont montré, depuis longtemps, des variations analogues pour le tétanos dû à l'intoxication strychnique. On a dit aussi : le tétanos débute toujours, chez l'homme, par le trismus, et, chez l'animal, par le membre inoculé. Mais cette loi est loin d'être absolue. Courmont et Doyen ont montré que le trismus constitue souvent chez le cheval, l'âne, le phénomène initial. D'autre part, les cas sont déjà nombreux où la contracture apparaît chez l'homme dans les muscles de la région blessée bien avant le trismus, Foot, Berkhaln, Macnamara, etc., ont cité des faits dans lesquels la contracture a débuté par les muscles de la langue, du bras, de l'avant-bras. Quant aux résultats négatifs de certaines inoculations, ils n'ont aucune valeur dans l'espèce; ils prouvent seulement que ces inoculations ont été défectueuses, parce qu'elles étaient retardées, ou parce qu'elles étaient peu actives. Verhoogen et Baert ont, en effet, montré que si on laisse la matière

infectante longtemps à l'air elle perd rapidement sa virulence. Les critiques qui précèdent ont donc beaucoup moins de valeur qu'on ne le croirait au premier abord ; et cette analogie du tétanos humain et du tétanos expérimental est aujourd'hui admise.

La méthode qui donnait à l'expérimentation les résultats si brillants annoncés par Behring, Kitasato, Vaillard, Tizzoni et Cattani, pouvait, on le voit, être légitimement appliquée à l'homme. Les observations sont, jusqu'à présent, au nombre de vingt-deux.

La première est due à MM. Baginsky et Kitasato, qui firent à un enfant de neuf jours, atteint de tétanos, des injections de sang de lapin réfractaire : ce fut un insuccès.

Vinrent ensuite huit observations recueillies en Italie, où l'on s'est servi d'antitoxine que Tizzoni et Cattani préparaient avec le sérum de chiens immunisés : ces huit cas furent tous suivis de guérison.

En France, les premiers cas publiés ont été ceux de M. Rénon, recueillis dans le service de M. le professeur Dieulafoy. Ces deux cas se sont terminés par la mort, quoique les malades aient reçu de fortes doses d'un sérum très actif, provenant de lapins immunisés : ce sont les premiers cas dans lesquels on ait injecté de grandes quantités de sérum à intervalles rapprochés.

Entre temps, Behring, dans sa monographie sur la sérum-thérapie, citait une nouvelle observation de

guérison par l'antitoxine, observation dûe au Dr S. Rotter.

Enfin, dans les *Annales de l'Institut Pasteur* du 25 février 1893, MM. Roux et Vaillard ont donné les observations détaillées, et recueillies avec le plus grand soin, de sept cas de tétanos traités par les injections antitoxiques dans les hôpitaux de Paris, le sérum employé a été préparé par M. Roux, et jouissait d'un pouvoir antitoxique très considérable. Sur ces neuf cas, deux seulement ont été suivis de guérison : l'un a été signalé par M. Barth à la Société médicale des hôpitaux ; l'autre, plus ancien, appartient à M. Schwartz. Les autres malades n'ont pu guérir, malgré la dose massive et l'activité de l'antitoxine injectée, malgré les propriétés immunisantes acquises par le sang des sujets ainsi traités. Quelques malades, il est vrai, ont paru un moment soulagés, d'autres ont eu une amélioration passagère, mais la mort est survenue quand même.

M. Berger a communiqué à l'Académie de Médecine, dans la séance du 29 novembre 1892, une note sur un cas de tétanos traumatique chronique à marche progressive, guéri par l'amputation. Simultanément à l'opération, furent faites des injections de sérum antitétanique, mais en très faible quantité, de sorte qu'il est difficile de dire qu'elle est la part qui leur revient de la guérison.

Nous examinerons toutes ces observations en y adjoignant deux cas récemment publiés : l'un, par Finotti (Obs. XI) et, l'autre, à Bucharest, par M. Bel-

diman et Korn (Obs. X). Ce sont là au complet, croyons-nous, toutes les observations publiées jusqu'à ce jour, sur le sujet qui nous occupe.

Dans le classement de ces observations, nous avons gardé, autant que possible, l'ordre chronologique suivant lequel elles ont été recueillies. Toutefois, nous avons fait un groupe des observations italiennes et un groupe des observations françaises. Dans les premières, l'antitoxine employée provenait du sérum de chiens immunisés; elle était préparée par Tizzoni et Cattani, les doses injectées étaient peu considérables; et nous manquons presque complètement de renseignements sur le pouvoir antitoxique de ce sérum. Dans les secondes, au contraire, dans les observations françaises, les quantités injectées ont été considérables, et nous possédons la notation exacte de l'activité antitoxique de ce sérum, préparé par M. Roux, d'après la méthode dont nous avons déjà donné les détails. Dès lors, il nous a semblé que l'examen séparé de chacun de ces groupes, s'imposait. Quant aux autres observations, nous ferons suivre chacune d'elles des quelques réflexions qu'elles inspirent.





OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Baginsky et Kitasato, premier cas de tétanos traité par l'antitoxine. Mort.
Communication de M. Baginsky à la *Société Médicale de Berlin* : séance
du 4 février 1891 (*In deutsche medicinische Wochenschrift*, 12 février
1891, p. 263).

Le 30 janvier 1891, on fit entrer à l'hôpital des Enfants de l'Empereur et de l'Impératrice Frédéric, une petite fille de 10 jours, atteinte de tétanos. Jusqu'à la veille de son entrée, l'enfant pouvait boire facilement, mais depuis lors elle refusa toute nourriture, et n'a pas tardé à présenter progressivement des contractures des masséters et de tous les autres muscles. L'ombilic était entouré d'une croûte sanguinolente, et laissait suinter une petite quantité de sérosité teintée de sang.

M. Baginsky portait un pronostic fatal, mais s'appuyant sur les expériences qu'avaient récemment publiées MM. Behring et Kitasato, et dont ils concluaient qu'avec les injections de sérum sanguin d'animaux immunisés, on réussissait à coup sûr à guérir des souris dont les extrémités étaient déjà contracturées, il essaya ce procédé dans le cas qu'il présente. M. Kitasato se décida à faire une injection sous-cutaéne avec du sérum de chien immunisé, et l'on injecta :

Le 30 janvier. — 0,1 c. c. (1 dixième de cent. cube).

Le 31. — 0,1 c. c.

Le 1^{er} février. — Deux fois, 0,25 c. c.

Le 2 février. — Deux fois, 0,4 c. c.

Le tétanos ne fut nullement influencé par ce traitement : la température qui le 30 janvier était normale, monta le 31 janvier à 40°,9 centigrades, et le 1^{er} février à 41°,2 centigr.

La mort survint le 3 février.

Il est à considérer qu'après l'injection on observa aucune espèce de symptôme qui n'ait été également observé dans le tétanos des nouveau-nés, et en particulier, on ne nota aucun signe de dégénérescence des globules sanguins, comme on en voit dans l'hémoglobinurie ou dans l'urètre grave.

De plus, nous devons faire remarquer que M. Kitasato réussit à obtenir une culture pure de bacilles tétaniques, avec la sérosité sanguinolente de la plaie ombilicale ; et il prouva par des inoculations aux animaux qu'il s'agissait bien là du tétanos.

A l'autopsie, les organes de l'enfant ne présentèrent rien de spécial : le cerveau et la moelle étaient modérément hyperhémisés, et dans les poumons on trouva quelques foyers isolés de broncho-pneumonie.

On voit donc qu'il s'agit là du premier essai, sur un enfant, de la méthode de MM. Berhing et Kitasato, essai qui avait seulement été fait chez les animaux et s'était montré plein de résultats.

L'issue fatale ne permet pas cependant de porter une conclusion définitive, d'autant plus qu'on s'est servi de doses minimes. D'autre part, on a pu constater qu'il n'était survenu aucun symptôme pouvant nous empêcher d'administrer de plus fortes doses. Enfin, cette observation est intéressante par ce fait que le tétanos des nouveau-nés doit être attribué au bacille tétanique, comme l'ont déjà affirmé Peiper et Beumer.

Il s'agit là, comme on le voit, d'un tétanos aigu, grave, à marche rapide. En outre, malgré l'âge de cette enfant, la quantité de sérum injectée a été fort petite, puisqu'elle n'atteint, en tout, que la dose de un centimètre cube et demi, dès lors, il est difficile de tirer de ce cas une conclusion sur l'efficacité de l'antitoxine.

Voici maintenant les observations italiennes. La plupart d'entre elles ont paru dans la *Riforma Medica* de 1892, et leurs longueurs seules nous ont poussé à ne pas les reproduire *in extenso*. Du moins, pour celles que nous avons résumées nous-même, nous sommes-nous efforcé de ne négliger aucun détail de quelque importance.

OBSERVATION II (Résumée).

Gagliardi. Premier cas de tétanos traumatique guéri avec l'antitoxine Tizzoni-Cattani. Guérison Hôpital civil de Molinelle (province de Bologne).

In Riforma medica, 1892, volume II, pages 5-7.

Fratini Pietro, homme de 45 ans, en travaillant le 11 mai 1891 dans une rizière, se fait avec une canne une blessure au pied gauche, au niveau du quatrième espace interdigital. Il ne tient, sur le moment, aucun compte de sa blessure.

Le lendemain, 12 mai, la région blessée est rouge, douloureuse, légèrement tuméfiée. M. Gagliardi, qui le voit alors, le trouve fébricitant ; la plaie, qui n'était du reste ni étendue ni très profonde, laissait suinter un liquide noirâtre et souillé de terre. Le malade entre à l'hôpital de Molinelle.

Le 13 mai. — La partie blessée, siège d'une notable tuméfaction, est largement incisée, lavée au sublimé, saupoudrée d'iodoforme, et recouverte d'un pansement occlusif. La fièvre tombe le lendemain ; cinq jours après, la blessure était presque cicatrisée.

Le 23 mai. — Au soir, Frattini s'aperçoit qu'il éprouve une certaine difficulté à ouvrir la bouche, et un peu de douleur pendant la mastication. Dès le lendemain, M. Gagliardi, pratique au voisinage de la blessure, des injections d'acide phénique en solution au vingtième, par la méthode de Baccelli : ce traitement est continué pendant cinq jours, et l'on fait chaque jour huit injections. On n'obtient pas de résultat satisfaisant.

Se rappelant alors les recherches faites sur le tétanos à l'Institut d'Hygiène de Berlin et à l'Institut de pathologie générale de l'Université de Bologne, M. Gagliardi résolut de s'adresser au professeur Tizzoni, pour avoir de l'antitoxine tétanique. Il reçut un gramme environ d'antitoxine sèche préparée avec le sérum de sang de chien, et les instructions nécessaires.

Le 1^{er} juin au soir, huitième jour de la maladie, le malade avait comme d'habitude, les mâchoires serrées, mais cette contracture était moins prononcée que les jours précédents : respiration facile, pouls = 86 pulsations à la minute ; température = 38°,3.

Le cas ne s'aggravant pas, M. Gagliardi ne fit pas d'injection d'antitoxine.

Le 3 juin au matin, l'état du malade s'est aggravé : contraction des muscles du tronc et de la nuque, véritable épisthetanos. On fait une injection de 25 centigrammes d'antitoxine. Cette injection n'est suivie d'aucune douleur ni d'aucun symptôme particulier. Le soir, seconde injection de 25 centigrammes d'antitoxine. Trois heures environ après cette deuxième injection, l'état du malade était assez grave : pupilles dilatées, 120 pulsations, 36 respirations, sueurs profuses, contractures généralisées avec prédominance de l'épisthetanos ; secousses généralisées violentes et très fréquentes.

Le trismus était d'ailleurs si prononcé qu'on était obligé d'alimenter le patient par la voie nasale.

Le 4 juin, l'état était amélioré : le malade avait dormi, et la contracture des mâchoires et du tronc était moins prononcée. Mais les secousses musculaires revenaient aussi violentes qu'avant réveillées par l'excitation de la lumière, du son, etc.

Trouvant une indication très nette de calmer le malade, M. Gagliardi prescrivit 3 grammes de chloral. Celui-ci amena le sommeil pendant toute la journée, sommeil interrompu seulement par quelques secousses peu violentes.

Dans la nuit du 4 au 5 juin, et pendant la journée du 5 juin, même état : mais, sur le soir, le malade se plaignit de crampes dans le dos et la paroi abdominale ; la température s'élevait à 39°, le pouls battait 130, on fit alors une injection de morphine, qu'on renouvela deux heures après, et qui amena un certain calme. Celui-ci se maintint les jours suivants, et la maladie semblait en décours, lorsqu'à l'improviste, le 7 juin, survinrent des contractions très violentes du tronc et de la mâchoire, du délire, et la température s'éleva à 39°,4.

Immédiatement fut faite une troisième injection de 30 centigrammes d'antitoxine, et comme l'état était le même, on administra deux heures après l'injection, deux grammes de chloral. Un peu de calme : mais tous les phénomènes tétaniques s'aggravant de nouveau, quelques heures après, on pratiqua une quatrième injection de 25 centigrammes d'antitoxine vers 5 heures du soir, et à 9 heures, soir, l'état du malade était amélioré : accalmie des phénomènes tétaniques, disparition des accès convulsifs, respiration facile, besoin de repos, température = 39, pouls = 94.

Nuit calme. Le malade dort ; à 2 heures du matin, il se réveille, demande du lait et le boit avec facilité.

Le 8 juin. — La rigidité et les tumeurs musculaires ont disparu : mais le malade est très abattu. Le pouls petit, irrégulier : 116

pulsations. La respiration est tranquille. M. Gagliardi ordonne une potion existante.

Le 9 juin. — L'amélioration continue : il en est de même les jours suivants, et c'est la mi-juin, le malade est en excellent état.

Le 5 juillet. — Il quitte l'hôpital, complètement guéri, et reprend son travail.

Tel est le premier cas heureux de traitement du tétanos humain par l'antitoxine de Tizzoni-Cattani : et, dans ce cas, le succès doit être raisonnablement attribué à l'antitoxine, car deux injections de morphine et 5 grammes de chloral n'ont évidemment pas suffi à elles seules à guérir ce cas de tétanos.

En résumé :

Traumatisme : blessure au pied gauche avec une canne.

Durée de l'incubation : 12 jours.

Durée de la maladie : 16 jours environ.

Le traitement par l'antitoxine a été commencé le onzième jour de la maladie.

Quantité injectée : 105 centigrammes d'antitoxine sèche Tizzoni-Cattani.

Pouvoir immunisant de cette antitoxine : inconnu.

OBSERVATION III (Résumée).

Schwartz. Un cas de guérison du tétanos traumatique par l'antitoxine tétanique de Tizzoni-Cattani (*In riforma medica*, 15 octobre 1891 et *Centralblatt für Bacteriol und Parasit*, n° 24, 22 décembre 1891, page 786).

Un jeune paysan de 15 ans se fait, le 20 août 1891, une plaie de l'avant bras droit, en coupant une noix ramassée par terre : il met sur la plaie une toile d'araignée.

Le 4 septembre. — Quatorze jours après l'accident, il fut pris

Cailleret

de rigidité des muscles de la face, et, le 6 septembre, il entra à l'hôpital de Padoue en plein tétanos; on commença le traitement par le chloral et les bains chauds. La maladie s'aggrava encore, et le 18 le malade fut vu par Schwarz (14^e jour du début du tétanos). A trois heures de l'après-midi, on fit une première injection de 15 centigrammes de l'antitoxine de Tizzoni (antitoxine en poudre, dont on fait une sorte d'émulsion avec de l'eau stérilisée pour les injections hypodermiques).

Le lendemain, 19 septembre, à huit heures du matin, nouvelle injection de 15 centigrammes; à trois heures après-midi, on fait une désinfection soignée de la plaie, et on injecte 20 centigrammes.

Le lendemain 20, le malade est remarquablement mieux, la face est moins contracturée, il peut un peu ouvrir la bouche, les mouvements du bras sont plus libres, le malade peut marcher seul et sans soutien. On injecte cependant, à trois heures et demie du soir, une nouvelle dose de 25 centigrammes d'antitoxine.

Le 21. — Même dose. Dès lors le malade alla s'améliorant rapidement, si bien que le 23, le malade put passer quelques heures hors du lit, ne conservant qu'un peu de fatigue dans les jambes. Il quitte l'hôpital le 2 octobre; la blessure était complètement cicatrisée depuis le 6 septembre.

L'auteur ajoute en note: « on me communique particulièrement que dans ces derniers temps il y a eu encore deux cas de guérison du tétanos par l'antitoxine: la première à l'hôpital de Colle di Val d'Else, en Toscane, par le D^r Pacini; le deuxième, à la clinique chirurgicale d'Innsbrück, par le professeur Nicoladoni. Il est probable que ces deux cas vont être publiés prochainement.

En résumé:

Traumatisme: plaie à l'avant-bras droit.

Durée de l'incubation: 14 jours.

Durée de la maladie : 19 jours.

Le traitement a été commencé le quatorzième jour de la maladie.

Quantité injectée : 1 gramme d'antitoxine sèche Tizzoni, Cattani.

OBSERVATION IV (résumée).

Pacini. — Troisième cas de tétanos traumatique guéri avec l'antitoxine de Pizzoni-Cuttani.

In informa medica, 7 juin 1892, p. 39.

Luigi Cassani, garçon de 21 ans, se fait avec une faux, le 25 octobre 1891, une légère blessure à l'extrémité de l'annulaire de la main gauche. La plaie suppura les jours suivants.

Le 4 ou le 5 novembre (le malade ne put pas préciser), il commence à éprouver une certaine difficulté à ouvrir la bouche, ressent de l'endolorissement dans les membres et un malaise général. Il ne s'émeut pas de ces phénomènes, qu'il prend pour de légères douleurs rhumatismales.

Mais le 6 novembre la difficulté qu'il éprouvait à ouvrir la bouche augmenta. Il fit ce jour-là un voyage à pied d'une dizaine de kilomètres. Les jours suivants, il fut pris de quelques contractions douloureuses dans les membres, et, comme les premiers symptômes du tétanos s'accroissaient, il fut transporté, le 13 juin, à l'hôpital di colle di vel d'Elsa.

Le 13 novembre au soir, M. Pacini l'examine, et constate ce qui suit : homme robuste et vigoureux, n'ayant jamais eu aucune maladie. Les traits sont altérés, les angles de la bouche tirés en dehors et un peu en bas. Les arcades dentaires ne peuvent s'écarter l'une de l'autre que de 1/2 centimètre environ ; les masséters sont contracturés. Contracture manifeste des muscles de la paroi

abdominale antérieure, contracture moins prononcée des sterno-cléido-mastoïdiens, des autres muscles du cou, des muscles de la nuque et de la poitrine. Les membres supérieurs et les membres inférieurs sont parfaitement souples. Pupilles normales et réagissant bien à la lumière. La déglutition est facile, et la respiration se fait aisément. La plaie de l'annulaire gauche n'est pas complètement cicatrisée. T. 37°,2. P, 74°. On lui administre deux grammes de chloral, et, six heures après, encore deux grammes.

Le 14 novembre. — La contracture des muscles avait diminué, on pouvait introduire l'index entre les arcades dentaires : le malade eut cependant trois accès de contractions spasmodiques, accès légers et de courte durée. Le 16 juin, il eut un seul accès léger vers 11 heures du matin. Les deux jours précédents, on avait administré 6 à 8 grammes de chloral dans les 24 heures, en doses de 2 grammes. Dans la matinée du 16 novembre, il ne prit pas de chloral, mais de midi à 8 heures du soir, il eut huit accès légers. La contracture tonique des muscles se maintenait à peu près comme avant. La température oscillait entre 36°,5 et 37°,5 ; le pouls 72 et 78. On continua alors à administrer du chloral aux mêmes doses et de la même façon que dans les journées du 15 et du 16.

Cependant, le 17, le trismus avait augmenté, ainsi que la rigidité musculaire, et il y eut dans les 24 heures dix accès convulsifs. La tête devenait moins mobile, les mouvements du tronc étaient plus difficiles, mais la déglutition se faisait toujours aisément.

18 novembre. — Même dans la matinée : de minuit à midi, 13 accès ; mais ils augmentèrent de nombre de midi à minuit, 47. La rigidité des muscles du dos ne permet plus au malade de s'asseoir dans son lit. Léger degré d'épisthotonos, exagéré pendant les accès. Ces jours derniers la sensibilité réflexe s'est peu à peu accrue, et maintenant un bruit brusque ou un attachement de la

peau provoquent un accès convulsif. Matin. T. 36°, 5. — P. 52. Soir. T. 37°, 2. — P. 74. — R. 26.

Gagliardi, de Molinelle et Schwarz de Padoue, avaient déjà guéri chacun un cas de tétanos avec l'anti-toxine préparée par le professeur Tizzoni et la doctoresse G. Cattani au laboratoire de Pathologie de Bologne. M. Parini, voyant le tétanos se confirmer, avait déjà écrit au professeur Tizzoni, et le 18 juin au soir, il reçut de l'anti toxine, avec les instructions nécessaires. A ce moment il supprima l'usage du chloral, pour que l'action de ce médicament fut complètement hors de cause lors de la première injection d'anti toxine.

19 novembre. — De minuit à 10 heures du matin, les accès furent plus forts, plus longs et plus douloureux : ils atteignirent le nombre de 85. Augmentation de tous les symptômes tétaniques (épisthotonos, trismus, etc.). La déglutition restait facile. T. 36°, 4. — P. 72. — R. 26.

A 10 heures fut faite la première injection de 25 centigrammes d'anti-toxine tétanique, préparée avec le sérum du sang de chiens immunisés.

Vers 4 heures du soir, on constate que la rigidité et la douleur de la nuque ont augmenté : les autres phénomènes restent à peu près comme auparavant : de 10 heures du matin à 4 heures du soir, il y eut 95 accès. A 4 heures deuxième injection de 25 centigrammes d'antitoxine.

Vers les 9 heures, le malade est plus tranquille : il entr'ouvre la bouche et remue légèrement la tête. P. régulier 72. T. de 37° à 37°, 5. R. 28. Nombre des accès de 4 heures à minuit : 116. Total dans les 24 heures : 296.

La plaie du doigt est complètement cicatrisée.

20 novembre. — A 4 heures et demie du matin, troisième injection de 25 centigrammes d'antitoxine. A partir de ce moment, les accès ont été fréquents mais fort légers. Ouverture de la bouche

un demi centimètre, mouvements du cou un peu plus faciles que la veille. T. 37°, 5. P. 72. R. 32. Sueurs profuses. Contractions toniques moins marquées des muscles de la paroi abdominale. Contractions empêchant tout mouvement de la jambe droite : contractions moindres de la jambe gauche. Si l'on essaie de soulever le malade le tronc se meut toujours tout d'une pièce.

A midi, quatrième injection de 25 centigrammes d'antitoxine. A 8 heures du soir, deux grammes de chloral. Total des accès en 24 heures, 505.

21 novembre. — Dans la nuit les accès convulsifs ont encore été très fréquents.

A 5 heures et demi du matin, 2 grammes de chloral.

A 11 heures et demi du matin cinquième injection de 25 centigrammes d'antitoxine.

A 6 heures du soir (T. 37°. P. 72. R. 32), sixième injection de 25 centigrammes d'antitoxine.

Total des accès en 24 heures : 304. Même état des contractions : l'épisthotonos est peu marqué.

22 novembre. — Dans la nuit, à minuit et demi, septième injection de 25 centigrammes d'antitoxine, et à 7 heures du matin, huitième injection à la même dose. A cette heure, les contractions toniques sont moins prononcées, les secousses convulsives très légères, le trismus peu accentué. Tous les phénomènes tétaniques sont en voie de diminution.

Matin. T. 37°, 3. P. 72. R. 32. Soir, id. Nombre des accès en 24 heures = 358.

A partir de ce jour, tous les symptômes tétaniques se sont progressivement amendés.

23 novembre. — Secousses très légères. Diminution du trismus et des contractions. Sueurs abondantes. Deux grammes de chloral.

Matin. T. 37°. P. 76. R. 27.

Soir. T. 37°. P. 80. R. 28.

Nombre des accès en 24 heures, 174.

24 novembre. — A 8 heures du soir, deux grammes de chloral.

Matin. T. 37°. P. 76. R. 30.

Soir. T. 37°. P. 76. R. 36.

Nombre des accès en 24 heures, 130.

25 novembre. — A 8 heures du soir, deux grammes de chloral.

Nombre des accès en 24 heures, 130.

26 novembre. — Deux grammes de chloral.

Nombre des accès, 136.

27 novembre. — A 8 heures du soir, deux grammes de chloral. Les contractures et le trismus continuent à diminuer. Accès, 89.

28, 29, 30 novembre. — Chaque jour, deux grammes de chloral. Nombre des accès, 74, 38, 26.

1^{er} décembre. — Le malade se sent très bien. Les contractures ont presque complètement disparu. On suspend l'usage du chloral. Accès, 6.

2, 3, 4, 5, 6 décembre. — Accès, 21, 3, 10, 3, 1. Le 5, le malade se lève et commence à marcher, le 6, il ne persiste qu'une certaine difficulté à ouvrir la bouche, et une légère douleur dans les épaules et le long du dos. Tout disparaît peu à peu, et le 17 décembre, il sort de l'hôpital.

Enfin, M. Pacini note explicitement que, dans tout le cours de la maladie, il n'y a jamais eu de rigidité musculaire des membres inférieurs.

En résumé :

Traumatisme : légère blessure à l'extrémité de l'annulaire gauche.

Durée de l'incubation : 10 ou 11 jours.

Durée de la maladie : 30 jours (guérison).

Ce traitement a été commencé le quatorzième jour de la maladie.

Quantité injectée : deux grammes d'antitoxine sèche, Tizzoni-Cattani.

Pouvoir immunisant de cette anti toxine : inconnue.

OBSERVATION V

Finotti. Un cas de tétanos guéri par l'anti toxine dans la clinique du professeur Nicoladoni.

(In *Wiener Klinische Wochenschrift*, n. 1, 5 janvier 1892).

Résumée par Renon, in *Annales Institut Pasteur*, avril 1892.

Un jeune garçon de 11 ans a la main droite broyée par une machine le 9 novembre 1891, et subit le lendemain, dans la clinique du professeur Nicoladoni, l'amputation de l'avant-bras.

Neuf jours après l'accident, huit jours après l'opération, apparition des premiers signes du tétanos (trismus, dysphagie) qui se généralise le lendemain et le surlendemain ; le malade est nourri à la sonde œsophagienne, et on pratique l'amputation du bras, les lambeaux de l'avant-bras s'étant sphacelés. Le 21 novembre, 12 jours après le début de l'accident, 3 jours après le début du tétanos, le professeur Tizzoni institue le traitement qui dure 14 jours, jusqu'au 4 décembre. L'amélioration, déjà manifeste 8 jours après, était complète au quatorzième jour, et 25 jours après le début de son tétanos, le malade quittait l'hôpital guéri. En 28 injections, le malade reçut 4 gr. 75 d'antitoxine de chien, et 40 centigrammes d'antitoxine de lapin. La température ne s'est jamais élevée au-delà de 38°,4. La recherche du bacille de Nico-

laïer dans les lambeaux sphacelés de l'avant-bras est restée négative, tant avec les cultures qu'avec l'inoculation du cobaye.

OBSERVATION VI (Résumée).

G. Tizzoni, Cinquième cas de tétanos traumatique guéri avec le sang d'un animal immunisé (chien). Guérison.

In Riforma Medica, 15 juillet 1892, page 110.

Ungarelli Andrea, 52 ans, journalier, domicilié à Minerbio, province de Bologne, se fait une plaie par écrasement de l'extrémité du médius de la main gauche, en remuant des troncs d'arbre. La plaie n'est pas désinfectée, pas panée, et cet homme continue à travailler et souille sa plaie de terre. Date de la blessure, 29 janvier 1892.

Le 9 février. — Ungarelli est obligé de cesser son travail. Sa main blessée le fait souffrir, et il commence à ressentir une certaine difficulté à ouvrir la bouche et à mâcher son pain.

Le 11 février. — A 9 heures du soir, Ungarelli se met au lit, avec une douleur aiguë, lancinante, à la base de la poitrine, du côté droit et à la jambe droite. Le lendemain matin, il veut se lever, mais il éprouve une certaine difficulté à mouvoir les membres inférieurs, dont les muscles ont de la raideur ; cette raideur s'accompagnait de quelques secousses, de temps en temps, spécialement dans la jambe droite, d'une légère raideur des muscles de la nuque et d'une augmentation de la difficulté à ouvrir la bouche. Graduellement, mais assez rapidement, s'accroissent ces premiers symptômes tétaniques : et bientôt surviennent des secousses généralisées à tout le corps, fréquentes, très douloureuses, un certain degré de dysphagie et d'embarras de la parole, et de l'insomnie.

Le malade est admis à l'Ospedale Maggiore le 17 février au soir.

Le 18 février, à la visite du matin, le malade est immobilisé dans le décubitus dorsal, les membres supérieurs et inférieurs en extension complète ; trismus permettant à peine l'introduction d'un doigt dans la bouche ; cou rigide, liberté des mouvements des membres supérieurs et des muscles thoraciques ; rigidité des muscles du dos et de l'abdomen. Les membres inférieurs sont dans l'extension forcée, et contracturés, spécialement celui de gauche ; les pieds sont aussi en extension forcée. La rigidité musculaire empêche tout mouvement de flexion du pied, de la jambe, de la cuisse, du tronc ; et même il est impossible d'imprimer aux membres inférieurs des mouvements passifs, même limités.

En outre, Ungarelli est tourmenté par des secousses convulsives généralisées, très douloureuses et très fréquentes. L'épisthotonos empêche la région lombaire de porter sur le plan du lit, et pour lui procurer un peu de repos on est obligé de lui mettre un coussin sous les reins.

Le médius de la main gauche porte une plaie irrégulière, pâle, couverte de pus sanguinolent. Cette plaie intéresse la troisième phalange, et empiète un peu sur la seconde. Le doigt et la main sont souillés de sang et de terre.

P. 92. R. 25. T. 37°,7.

Nuit du 18 au 19 février, très agitée ; accès convulsifs violents et fréquents.

Le 19 février au matin, M. Tizzoni le voit pour la première fois, mêmes symptômes : épisthotonos très accentué. Dysphagie : le bouillon seul est avalé.

Urines rares (un litre environ) et très riche en urates. Dix centimètres cubes de cette urine, injectés par le Dr Bruschettini à des animaux (chiens), déterminent chez eux le tétanos et la mort.

A 10 heures matin, première injection de 2 c. c. 1/2 de sérum de sang de chien immunisé contre le tétanos, sérum préparé dans le courant du mois et conservé dans un tube fermé à la lampe.

A 11 heures matin, désarticulation du doigt blessé entre la première et la deuxième phalange, avec résection de la tête articulaire. L'étude bactériologique du doigt amputé ne peut être faite

A 4 heures après-midi, deuxième injection de 2 c. c. 1/2 de sérum de chien immunisé, et à 9 heures du soir troisième injection.

La température élevée au moment de la première injection était abaissée quatre heures après la deuxième, de 38°,7 à 37°,5.

On administra 2 grammes de chloral.

20 février. — Le malade se sent mieux que les jours précédents.

A 8 heures matin, quatrième injection du 2 1/2 c. c. de sérum.

A 11 h. 3/4 matin, cinquième injection de 5 c. c.

A 8 heures du soir, les phénomènes tétaniques ont manifestement diminué, notamment la contracture des membres inférieurs. Seule la déglutition est devenue plus difficile.

A 9 heures du soir, sixième injection de 20 centigrammes d'antitoxine sèche préparée avec le sang de chiens immunisés.

La température oscille, dans cette journée, de 37°,3 à 37°,9, le pouls oscille de 80 à 82; la respiration de 20 à 24.

Le soir, on administre deux grammes de chloral.

Dans la nuit du 20 au 21, le malade repose : les secousses sont encore assez fréquentes, mais légères (une secousse environ toutes les 10-15 minutes).

21 février. — La déglutition est plus facile. La contracture des membres inférieurs continue à notablement diminuer, surtout à gauche. Sueurs profuses.

A 10 h. 1/2 matin, septième injection de 25 centigrammes d'antitoxine sèche, et à 8 h. 1/2 du soir, huitième injection à la même dose.

Température de $37^{\circ},3$ à $36^{\circ},9$. Respiration et pouls presque normaux.

22 février. — Rien de spécial.

Dans la journée, on fait une seule injection (9^{me}) de 25 centigrammes d'antitoxine sèche.

Température, pouls, respiration normaux.

Le soir, 1 gr. 50 de chloral.

23 février. — Le malade peut mouvoir spontanément les orteils du pied gauche, et sent tout le membre inférieur gauche moins raide. Le trismus a disparu, au point de permettre l'introduction dans la bouche 4 doigts. Sueurs profuses. Urines abondantes, presque deux litres dans les 24 heures.

A 10 heures du matin, dixième injection de 25 centigrammes d'antitoxine sèche.

A 8 heures du soir, onzième injection de 15 centigrammes.

On administre encore 1 gr. 50 de chloral.

24 février. — A 10 heures matin, douzième injection de 4 centimètres cubes de sérum.

A 5 heures soir, treizième injection de 4 centimètres cubes du même sérum.

Le soir, 1 gr. 50 de chloral.

25 février. — La raideur des muscles du cou a diminué; le pied gauche se meut plus librement; le malade commence à remuer le membre inférieur gauche; la jambe commence à pouvoir se fléchir sur la cuisse; les muscles abdominaux sont beaucoup moins tendres.

A 11 heures du matin, quatorzième injection de 5 centimètres cubes de sérum.

26 février. — Nuit agitée: secousses musculaires intenses et assez fréquentes. Facilité toujours plus grande des mouvements du cou et de la jambe gauche; le malade commence à remuer la jambe droite. Le trismus a disparu.

A 1 heure 1/2 après midi, quinzième injection de 5 centimètres cubes de sérum.

Le soir, 1 gramme de chloral.

27 février. — Mieux sensible. Nuit bonne. Appétit. Il n'existe plus qu'une légère raideur du membre inférieur droit et du tronc : partout ailleurs la contracture a disparu. 2 litres 1/2 d'urine dans les 24 heures. La plaie d'amputation du doigt, pansée pour la première fois, est réunie par première intention. A 1 h. 1/2 après-midi, seizième et dernière injection de 5 centimètres cubes de sérum.

Le soir, un gramme de chloral.

Les jours suivants, les phénomènes tétaniques ont continué à diminuer graduellement.

Le 1^{er} mars. — Le cou se mouvait librement, quelques secousses très rares étaient limitées exclusivement à la cuisse droite. Urines : 2 lit. 800 grammes dans les 24 heures.

Le 2 avril. — Ungarelli se lève. Il présente une légère raideur du cou-de-pied droit, et il est gardé à l'hôpital pour qu'on lui administre des bains chauds. Il sort le 23 avril 1892.

Revu le 5 juin 1892, Ungarelli présentait encore cette raideur du cou-de-pied qui l'empêchait de reprendre son travail. Il ne pouvait librement fléchir le pied.

Donc, chez ce malade, on fit seize injections représentant en tout 38 centimètres cubes de sérum de chien immunisé et 1 gr. 35 d'antitoxine sèche et pure préparée avec le sérum de chien. L'amélioration a commencé dès la première injection de sérum et a finalement abouti à la guérison.

En résumé :

Traumatisme : écrasement de l'extrémité du médius gauche.

Durée de l'incubation : 11 jours.

Durée de la maladie : un mois environ, le malade ne s'est levé qu'au cinquante-quatrième jour.

Le traitement a été commencé le dixième jour.

Quantité injectée : 38 centimètres-cubes de sérum de chien immunisé et 1 gr. 35 d'antitoxine Tizzoni-Cattani, préparée avec le sérum de chien.

Pouvoir immunisant de ce sérum et de cette antitoxine : inconnu.

OBSERVATION VII

G. Taruffi. — Sixième cas de guérison du tétanos traumatique par l'antitoxine de Tizzoni-Cattani. In *centralblatt für Bacteriolog. und Parasit.* XI, page 625, 1892, et *Reforma medica*, 21 avril 1892.

Je considère de mon devoir de communiquer à mes collègues un cas de tétanos traité par les injections sous-cutanées de l'antitoxine préparée par Tizzoni-Cattani, à l'Institut de pathologie de Bologne.

Angello Patelli, cultivateur, âgé de 74 ans, demeurant à San Vitale di Reno, près Bologne, se fit, le 15 mars 1892, en chargeant un morceau de bois dans une voiture, une plaie oblique, déchiquetée et profonde, au petit doigt de la main gauche. Il ne se fit pas panser, et la plaie suppura.

Le 25 mars, éclatèrent les premiers symptômes du tétanos.

Le 26 mars, je fus appelé, et je trouvais : trismus incomplet (on pouvait introduire le petit doigt dans la bouche), raideur de la nuque, du dos, de l'abdomen et de la jambe droite. Au petit doigt de la main droite, existait une plaie de mauvais aspect, douloureuse ; cette plaie intéressait la troisième phalange et une partie de la deuxième. L'ongle était détaché en grande partie. Le 27, les symptômes tétaniques augmentent d'intensité : des

Crampes apparaissent à la jambe droite, les muscles de la jambe gauche sont aussi un peu raidis. Lorsque le malade essaye de s'asseoir dans son lit, ce qui lui cause énormément de douleur, tout le tronc se meut d'une pièce, comme s'il était en bois. La température est normale, les membres supérieurs sont parfaitement souples et mobiles.

Connaissant l'inefficacité des moyens employés jusqu'ici contre le tétanos, je m'adressais au professeur Tizzoni qui vint aussitôt voir le malade et mit son antitoxine à ma disposition.

Le 27 mars, au soir, on fit une première injection sous-cutanée de 25 centigrammes d'antitoxine, préparée avec le sérum d'un chien inoculé, et en solution dans un peu d'eau stérilisée.

Avant de faire l'injection, on mit dans un verre stérilisé un peu d'urine qui fut injectée à des souris et à des chiens dans la proportion de 3 à 15 centimètres cubes. Cette urine était si toxique que les souris moururent du tétanos en 24 heures, et les chiens en 26 heures.

Dans la nuit du 27 au 28, le malade fut assez tranquille : il sua et urina beaucoup. La raideur de la nuque et du dos augmenta un peu, mais les contractures de la jambe droite étaient moins intenses, et celles de la jambe gauche disparurent presque complètement.

Le trismus lui-même avait diminué, et le malade déclara qu'il se sentait beaucoup mieux.

Le 28 au matin. — Je fis une seconde injection de 25 centigrammes d'antitoxine, et, à trois heures de l'après-midi, je pratiquai la désarticulation du petit doigt blessé, entre la première et la deuxième phalange. Ensuite, à l'aide de la seringue de Tursini, on prit du sang d'une veine du coude gauche. Le sérum de ce sang fut injecté sous la peau d'une souris blanche dans la proportion de 2 centimètres cubes. Faite au laboratoire même de pathologie générale de Boulogne cette injection resta innocente.

A quatre heures après midi, le même jour, on fit une troisième injection de 25 centigrammes d'antitoxine.

Le 29. — La raideur des masséters, de la nuque, du dos, avait encore diminué. Les muscles de la jambe gauche étaient complètement relâchés, et ceux de la jambe droite l'étaient à peu près. Les mouvements du cou sont plus faciles, mais la malade remue toujours le tronc tout d'une pièce; il a moins sué et moins uriné que la veille.

A dix heures du matin, quatrième injection de 25 centigrammes d'antitoxine. Légère complication: il se déclara une toute petite ulcération de stomatite consécutive à une dent cariée.

A quatre heures après-midi, cinquième injection. On recueillit dans un récipient stérilisé un peu d'urine, qui fut injectée à des chiens à la dose de 15 centimètres cubes. Pas de résultats.

Le 30. — Les mouvements de la tête sont encore plus libres, mais la contracture des masséters et la raideur de l'abdomen et du dos ne sont pas modifiées.

A deux heures après-midi, sixième et dernière injection à la dose accoutumée.

Le 31. — Le malade ouvre la bouche beaucoup plus facilement. Les muscles abdominaux sont moins tendus.

Du 1^{er} au 3 avril. — Les symptômes tétaniques décroissent toujours.

Le 3. — On change le pansement du doigt. Réunion par première intention.

Le 4. — Patelli commence à mâcher les aliments solides, et le 7 avril, c'est-à-dire 11 jours après le commencement du traitement, il est complètement rétabli.

Le professeur Tizzoni, avec le doigt amputé, fit des cultures et des inoculations aux animaux, et démontra la présence de bacilles tétaniques excessivement virulents.

Le cas que nous venons de présenter prouve :

L'incontestable efficacité de l'antitoxine Tizzoni-Cattani dans le traitement du tétanos, l'état stationnaire des symptômes tétaniques après la première injection d'antitoxine, l'absence de toxicité du sang déjà constatable après la deuxième injection et la cessation de l'action tétanique de l'urine après la quatrième injection (action tétanique bien prouvée avant les injections).

Enfin, la confirmation clinique de tout ce que le professeur Tizzoni et Mlle Cattani ont prouvé expérimentalement sur les animaux, et principalement ce fait que l'antitoxine, injectée à un animal présentant les premiers symptômes du tétanos, empêche la généralisation du tétanos, et fait rétrocéder les premiers symptômes apparus.

Par conséquent, il est avantageux d'agir dès le début, parce qu'ainsi le résultat est non-seulement sûr, mais encore plus rapide, et qu'on a besoin d'une bien plus petite quantité d'antitoxine que si on agissait à une période plus avancée de la maladie. »

Bologne, le 9 avril 1892.

En résumé :

Traumatisme : plaie du petit doigt de la main droite.

Durée de l'incubation : 10 jours.

Durée de la maladie : 13 jours.

Le traitement a été commencé le deuxième jour de la maladie.

Quantité injectée : 1 gr. 50 d'antitoxine sèche Tizzoni-Cattani.

Pouvoir immunisant de cette antitoxine : inconnu.

OBSERVATION VIII

Giovanni Casali. Septième cas de tétanos traumatique traité par
l'antitoxine de Tizzori-Cattani.

(In *Riforma Medica*, 1^{er} juin 1892, p. 579 et *Centralblatt für Bacteriol. und
Parasit.* XII, n. 2, 3, p. 56, 1892).

Résumée, in Hayem. *Revue des sciences médicales*, 15 avril 1893.

Une femme de 22 ans se blesse légèrement au pied le 9 avril 1892.

Lavage et pansement antiseptiques de la plaie qui suppure.

Le 23 avril.— Eclatent les symptômes du tétanos : trismus, rire sardonique, oppression, etc... Le pus de la plaie y révèle la présence du bacille tétanique, et, en outre, celle du streptococcus septicus et d'un bacille sporulé de la tare.

La plaie est désinfectée avec soin au moyen d'eau phéniquée, et cautérisée avec une solution à 1 pour 100 de nitrate d'argent.

En même temps, on fait prendre à la malade 6 grammes de chloral par jour, et on fait chaque jour deux injections sous-cutanées de 25 grammes de sérum de chien vacciné contre le tétanos.

Le 27 avril. — La sixième et dernière injection n'est plus que de 15 grammes.

Pendant le traitement, la température oscilla entre 37° et 38; et le pouls entre 100 et 120. Le 27 avril seulement, la température s'éleva à 39° et le pouls à 124 : ce même jour la malade eut des sueurs profuses et une éruption sudorale que Casali attribue à une septicémie légère due au streptococcus septicus. La disparition progressive des symptômes tétaniques, pendant la durée du traitement, aboutit à la guérison le 27 avril.

Casali en conclut que l'antitoxine tétanique est active, alors

même qu'un tétanos se joint un processus septicémique léger et que le traitement est commencé au moment même où éclatent les premiers symptômes.

OBSERVATION IX (Résumée).

Finotti.— *Clinique chirurgicale d'Innsbrück*. Professeur Carlo Nicoladoni.
Huitième cas de tétanos traumatique guéri avec l'antitoxine de Tizzoni-Cattani. Guérison. In *Riforma Medica*, 1892, I, 2, page 866.

T. B..., de Klagenfurt, conducteur, en montant dans le train à la station de Steinach, glissa du marchepied et tomba sur le sol de tout le poids de son corps, sur la main gauche. Plaie profonde, à la paume de la main : plaie souillée de sable et de terre. Fracture du radius, à 7 centimètres de l'apophyse styloïde. Date de la blessure, 2 mai 1892.

Le 15 mai, le malade se plaint de souffrir de l'avant-bras blessé.

T. 38°,6.

Le 17 mai, apparition des premiers symptômes du trismus : difficulté à ouvrir la bouche. La plaie, suppurante, est largement ouverte, et régularisée au thermo-cautère. On ne put y déceler la présence du bacille du tétanos, et les inoculations aux animaux restèrent négatives : mais les produits de la sécrétion de la plaie furent inoculés en trop petite quantité, à quoi il faut attribuer peut-être les résultats négatifs.

Le soir de ce jour, première injection de 0,15 centigrammes d'antitoxine.

T. 40°,2. P. 112. Le trismus se prononçait ; les membres et le tronc étaient encore libres.

18 mai. — La bouche laisse à peine passer le petit doigt. Contracture des sterno-mastoïdiens et des muscles de l'abdomen.

Temp. 39°,4. — Pouls 116. — Respiration 26.

Deuxième injection de 0,20 centigrammes d'antitoxine.

19 mai. — Trismus plus prononcé ; les muscles du dos commencent à se contracturer. Extrémités encore libres.

Troisième injection de 0,25 centigrammes d'antitoxine.

A 4 heures du soir, contraction de tous les muscles du tronc.

T. 38°,5 — P. 109. — R. 31.

Quatrième injection de 0,25 centigrammes d'antitoxine.

20 mai. — Cinquième injection de 0,25 centigrammes d'antitoxine.

21 mai. — Contracture des membres inférieurs. Episthotonos. Accès convulsifs au moindre attouchement.

T. 37°,6. — P. 104. — R. 32.

Sixième injection de 0,25 d'antitoxine et quelques heures après septième injection de 0,25.

22 mai. — Contracture généralisée à tous les muscles. Secousses violentes. Respiration difficile, pouls irrégulier, aspect général inspirant de sérieuses appréhensions.

T. 38°,5. — P. 120. — R. 32.

Deux injections sous-cutanées de 0,25 centigrammes d'antitoxine.

23 mai. — Diminution du trismus et de la contracture des muscles abdominaux.

T. 38°. — P. 110. — R. 40.

Secousses moins fréquentes, moins violentes. Notable amélioration.

Deux injections de 0,25 centigrammes d'antitoxine.

A partir de ce jour disparut le caractère aigu de la maladie.

Les symptômes tétaniques diminuèrent graduellement.

24 mai. — Secousses musculaires rares ; trismus léger.

28 mai. — Le malade put s'asseoir dans son lit.

Devant cette amélioration, la dose quotidienne d'antitoxine fut réduite de 0,50 à 0,40, et à 0,30 centigrammes. Dans la matinée du 29 mai, on fit la dernière injection de 0,15.

En résumé, on donna 4 gr. 80 d'antitoxine en 16 injections.

Le 26 et le 28 mai. — Devant une certaine persistance de l'excitabilité réflexe, furent ordonnés 2 grammes d'hydrate de chloral.

Le 1^{er} juin. — La plaie est en bonne voie de cicatrisation. Bourgeons charnus roses et de bon aspect.

M. Finotti donne, dans cette observation, d'intéressants détails sur le caractère des urines du malade, qui furent, presque jour par jour, analysées complètement.

Enfin, il fait remarquer que le traitement de ce cas de tétanos consista uniquement dans les injections d'antitoxine, et c'est à elles seules qu'il attribue la guérison.

En résumé :

Traumatisme : plaie profonde à la paume de la main gauche.

Durée de l'incubation : 15 jours.

Durée de la maladie : 11 jours.

Le traitement a été commencé le *premier jour de la maladie*.

Quantité injectée : 4 gr. 80 d'antitoxine sèche Tizzoni-Cattani.

Pouvoir immunisant de cette antitoxine : inconnu.

Cette observation est à noter particulièrement, en ce que l'antitoxine fut injectée dès le premier jour et constitua, à elle seule, tout le traitement. La dose totale injectée, 4 gr. 80, fut aussi beaucoup plus forte que dans les observations précédentes.

OBSERVATION X (Résumée).

Finotti. Dixième cas de tétanos traité par l'antitoxine de Tizzoni-Cattani. — Guérison. — *In Riforma Medica*, 1892. Tome IV, 12 décembre.

V. T., 19 ans, domestique, en voulant enjamber une haie,

glisse et se fait une blessure à la partie latérale droite du cou, le 14 août 1873.

Dans la nuit du 9 au 10 septembre, premiers signes de tétanos.

Le 12 septembre, elle entre à la clinique : blessure à la partie latérale droite du cou, sur le bord antérieur du sterno-mastoïdien, commissure buccale tirée en dehors. Forte tension des muscles de la paroi abdominale, de la nuque et du tronc. Opisthotonos. Contracture des membres inférieurs.

La plaie est cautérisée au thermo-cautère Paquelin, et on fait une première injection de 0,25 centigrammes d'antitoxine.

13 septembre. — Pendant la visite, accès tétanique et suffocation. Les essais d'introduction d'une sonde dans le nez, pour l'alimentation, provoquent des convulsions généralisées et spécialement des spasmes du pharynx.

P. = 140 ; T. 38°, 2.

Deux injections de 0,25 centigrammes d'antitoxine.

14 septembre. — Etat meilleur. Les contractures sont moins prononcées. La bouche s'entr'ouvre ; les extrémités supérieures et inférieures sont libres.

Injection de 0,25 d'antitoxine.

Dans la nuit, une injection de morphine, pour procurer un peu de sommeil.

15 septembre. — Même état.

N'ayant pas encore reçu de nouvelle antitoxine, demandée télégraphiquement au professeur Tizzoni à Bologne, on suspend momentanément le traitement.

P. 150 ; T. 37°, 6.

16 septembre. — L'état est moins bon. Contractures et secousses générales ; déglutition très difficile. P. 100 ; T. 38°, 1. Le soir, injection de 0,02 de morphine. Nuit très tourmentée.

17 septembre. — Même état, quatre à cinq accès convulsifs, assez violents dans la journée. Injection de morphine.

18 septembre. — Journée très agitée, ainsi que la suivante.

20 septembre. — Injection de 0,25 centigrammes d'antitoxine, reçue le matin.

21 septembre. — Un accès de suffocation le matin.

P. 120. — T. 37°,5.

Deux injections de 0,25 d'antitoxine.

22 septembre. — Même état. Une injection de 0,25 d'antitoxine.

23 septembre. id. id.

24 septembre. — Amélioration générale. — Progression de tous les phénomènes tétaniques.

P. 120, fort. — T. 37°,3.

Le soir, injection de 0,25 d'antitoxine.

25 septembre. — Il se produit un accès de contracture aux muscles de la face et du cou.

Injection de 0,20 d'antitoxine.

Nuit tranquille.

26 septembre. — L'amélioration continue. On cesse le traitement par l'antitoxine.

27 septembre. — La malade peut manger.

Les jours suivants, l'amélioration fait de tels progrès que le 2 octobre la malade peut se lever et marcher dans sa chambre. Le 3 octobre, elle peut se considérer comme complètement guérie. La plaie du cou est cicatrisée.

La recherche du bacille tétanique faite dans les produits de sécrétion de la plaie, le 13 septembre, est restée infructueuse. De même, résultats négatifs des cultures sur agar-agar et des inoculations aux animaux : ceci est facilement explicable, si l'on remarque que la plaie, du 14 août au 13 septembre, fut soumise à des désinfections répétées.

En résumé :

Traumatisme : blessure au côté droit du cou.

Durée de l'incubation : 25 jours.

Durée de la maladie : 22 jours.

Le traitement a été commencé le troisième jour.

Quantité injectée : 2 gr. 70 d'anti-toxine sèche Tizzoni-Cattani.

Pouvoir immunisant de cette antitoxine : inconnu.

Telles sont les neuf observations publiées jusqu'à ce jour de cas de tétanos traités par l'antitoxine Tizzoni-Cattani. La dernière observation que nous venons de rapporter, et qui est due à M. Finotti, est intitulée « *Dixième cas* ». Dès lors, l'une d'entre elles, la neuvième, nous manquerait : il est fort probable qu'elle n'a pas encore été publiée.

Du moins nous avouons que nos recherches bibliographiques ne nous ont nulle part révélé la publication de cette neuvième observation : et nous n'avons pu retrouver sa trace, ni dans les observations publiées depuis, ni dans les quelques publications qui ont été faites sur le sujet qui nous occupe.

Chronologiquement, l'observation publiée à Bucharest par MM. Beldimann et Karn vient immédiatement avant le dixième cas publié par M. Finotti. Il n'est pas probable cependant que M. Finotti range cette observation roumaine parmi les cas guéris par la méthode Tizzoni-Cattani : car le sérum injecté chez le malade de MM. Beldimann et Karn provenait de lapins immunisés par le procédé de Kitasato, tandis que dans les observations italiennes, l'antitoxine employée, préparée par Tizzoni-Cattani, venait du sérum de chiens immunisés.

Quelques remarques, maintenant, sur ces neuf cas observés en Italie, et tous suivis de guérison. Etant donné la mortalité considérable du tétanos, cette proportion de succès paraît extraordinaire au premier abord, et semble prouver l'efficacité absolue de la méthode Tizzoni-Cattani. Mais si on les étudie de près, on s'aperçoit bientôt qu'on ne peut en tirer une conclusion aussi optimiste. Ces observations, en effet, se rapportent surtout à des tétanos à marche lente, n'apparaissant que tardivement, évoluant progressivement. Et l'expérience a prouvé que, dans ces cas, le tétanos guérit souvent par tous les traitements. En outre, dans la majorité de ces cas, les doses d'antitoxine injectées ont été faibles.

Le tableau suivant fera d'ailleurs mieux ressortir les points principaux de ces neuf observations :

Auteurs	N° de l'observat.	Durée de l'incubation	Durée de la maladie	Commencement du traitement par l'antitoxine après le début de la maladie	Quantité injectée d'antitoxine. Tizzoni-Cattani ou de sérum de chiens immunisés
Gagliardi,	II	12 jours.	16 jours.	1 ^{re} jour.	1 gr. 50 d'antitoxine.
Schwarz,	III	14 —	19 —	14 ^{me} —	1 gr. —
Pacini,	IV	10 —	30 —	14 ^{me} —	2 gr. —
Finotti,	V	9 —	25 —	3 ^{me} —	4 gr. 75 d'antitoxine de chien et 0 gr. 40 d'antitoxine de lapin.
Tizzoni,	VI	11 jours.	30 jours environ	10 ^{me} jour.	1 gr. 35 d'antitoxine de chien et 38 c. cubes de sérum de chien.
Taruffi,	VII	10 —	13 —	2 ^{me} —	1 gr. 50. d'antitoxine de chien.
Casali,	VIII	14 —	4 —	1 ^{er} —	140 c. cubes de sérum de chien.
Finotti,	IX	15 —	11 —	1 ^{er} —	4 gr. 80 d'antitoxine de chien.
Finotti,	X	25 —	22 —	3 ^{me} —	2 gr. 70 d'antitoxine de chien.

L'incubation, comme on le voit, a varié de 9 à 25 jours. Le tétanos avait une marche lente, et dans le seul cas de Casali (Observ. VIII) où la durée a été courte (4 jours), il s'agissait d'un tétanos léger, apyrétique, dont l'incubation avait été longue, et qui s'améliora dès le premier jour de son apparition. Cependant remarquons que, dans ce cas, et dans le suivant, les injections d'antitoxine furent commencées dès le premier jour : cette intervention précoce, lorsqu'elle est possible, est évidemment une excellente condition pour l'effet utile de l'antitoxine : les expériences sur les animaux l'ont amplement prouvé.

Il semble donc que la plupart de ces observations entraînent quelques réserves, et ne prouvent pas, d'une façon absolue, l'efficacité de l'antitoxine de Tizzoni-Cattani. Celle-ci d'ailleurs n'aurait pas donné que des succès : s'il faut en croire le professeur Albertoni, de Bologne (*Therapeutische Monatshefte*, septembre 1892, p. 437), des cas traités suivis de mort (notamment un cas à Imola), n'auraient pas été publiés.

Il serait injuste cependant, croyons-nous, de ne tirer de ces observations qu'une conclusion absolument négative pour la valeur thérapeutique des injections d'antitoxine contre le tétanos déclaré. Si des cas comme ceux de Schwartz (Obs. III) ou de Casali (Obs. VIII) sont évidemment légers, il en est cependant dont la description indique une certaine gravité. Mais dans ces cas, nous dira-t-on, le traite-

ment a été mixte : à l'antitoxine ont été associés le chloral, la morphine, l'excision au thermo-cautère ou l'amputation de la partie blessée : dès lors il est bien difficile de dire quelle est la part qui revient à l'antitoxine dans la guérison. Objection de grande valeur, et qui est encore vraie, nous le verrons, pour la plupart des observations qu'il nous reste à reproduire. Mais, outre qu'il est difficile de refuser à un malade gravement atteint les moyens thérapeutiques qui ont parfois donné de bons résultats (amputation ou excision, chloral et morphine), tout en lui appliquant la méthode très rationnelle et, en tous cas, inoffensive, des injections antitoxiques, il est cependant des cas où cette antitoxine a constitué à elle seule toute la thérapeutique, et où l'on obtint la guérison. A ce point de vue, nous nous permettrons d'insister sur l'observation IX dûe à Finotti : tétanos grave, où, malgré la cautérisation profonde de la plaie au thermo-cautère, les symptômes continuèrent à devenir plus alarmants, et où l'antitoxine constitua le seul traitement et aboutit à la guérison. Mais il faut remarquer que cette antitoxine fut injectée dès le premier jour de la maladie, que son emploi fut continué pendant longtemps, et que la quantité totale injectée, 4 gr. 80, fût plus forte que dans les observations précédentes.

Ces cas heureux nous font regretter davantage l'absence de renseignements sur l'activité antitoxique, le pouvoir immunisant de l'antitoxine sèche et du sérum des chiens immunisés par Tizzoni et

Cattani. Ce serait là une notion d'une importance primordiale, et un élément de comparaison entre les observations italiennes et les observations françaises, où l'activité du sérum et de l'antitoxine préparés par M. Roux a été rigoureusement notée.

OBSERVATION XI

Beldiman (G.) et H. Korn. — Un cas de tétanos traumatique traité par le sérum de sang immunisé; guérison. Hôpital philanthropique de Bucharest. Service du Dr Téodoresne Florea.

Spitalul, Bucuresci, 1892, XII, p. 638-644.

Anica Dumitru, 35 ans, femme travaillant à la culture de la vigne, entre le 10 septembre 1892, dans le service du Dr Teodoresne Florea.

Rien à remarquer dans ses antécédents héréditaires. Depuis 8 ans, chaque printemps, elle a eu des poussées d'érysipèle à la tête, dont elle a toujours facilement guéri.

Elle ne peut pas préciser la date exacte de sa maladie; elle se rappelle seulement qu'elle est malade depuis deux semaines environ. Depuis ce temps, elle a éprouvé de la difficulté de la mastication et de la déglutition, et les progrès de la contracture l'ont amenée à l'hôpital.

Etat actuel. — 10 septembre. — Femme de constitution vigoureuse. Décubitus dorsal; impossibilité de se tenir debout. Rire sardonique. Plis du front effacés. Muscles de la nuque et muscles latéraux de la tête contractés, rigides. Mouvements de flexion et de torsion de la tête impossibles.

Les muscles pectoraux, ainsi que ceux de l'abdomen, sont de consistance presque ligneuse. Les muscles de la cuisse, et spécia-

lement les adducteurs et le biceps, sont contractés des deux côtés, les cuisses sont un peu fléchies sur le bassin, et les jambes sur les cuisses.

De temps en temps surviennent des accès tétaniques.

Les muscles des jambes et ceux des membres supérieurs sont libres.

Avec quelque difficulté la malade peut ouvrir la bouche. Elle peut avaler des aliments de n'importe quelle consistance, mais toujours avec difficulté. Les buccinateurs sont contractés, mais les masséters ne le sont pas. Température et pouls normaux.

Rien à noter dans les autres organes. Constipation depuis trois jours. Le tétanos est survenu à la suite d'une plaie de la plante du pied droit, plaie produite par un morceau de bois sec : la malade marchait les pieds nus. Il est impossible de savoir la date exacte de cette plaie ; la malade la fixe environ à deux semaines ; cette plaie coïnciderait avec l'apparition des symptômes du tétanos : ce qui est inadmissible. Cette femme n'a pas beaucoup souffert de sa plaie, guérie sans soins spéciaux, et dont on voit maintenant la cicatrice petite, ronde, au milieu de la plante du pied droit.

Le jour de son entrée, 10 septembre, on lui administre une potion de :

Chloral.	3 grammes.
Bromure de potassium.	3 grammes.
Eau.	100 grammes.

A prendre d'heure en heure, par cuillerées à soupe.

11 septembre. — Même état. Pas d'amélioration. Désirant avoir du sérum antitétanique, M. Teodorescu s'adresse à M. Bâbès. On avait prévu l'éventualité à l'Institut de Bactériologie, et on avait immunisé des lapins par le procédé de Kitasato, en se

servant de cultures tétaniques atténuées par l'addition d'extrait de thymus.

12 septembre. — M. le professeur Babès fait, à 4 heures de l'après-midi, une première injection sous-cutanée, dans la région abdominale droite, avec cinq grammes de sérum du sang d'un lapin immunisé.

T. le soir, 38°. Un peu de rougeur et de tuméfaction locale au point de l'injection : on y applique des compresses de sublimé à 1/1000.

13 septembre. — A 10 heures du matin, on constate déjà une amélioration manifeste.

La réaction locale au lieu de l'injection a disparu. La température est normale. Les muscles steno-cleïdo-mastoïdiens sont plus mous ; la malade put exécuter quelques mouvements de latéralité du cou.

Deuxième injection avec cinq grammes de sérum.

14 septembre. — Relâchement assez prononcé des muscles du cou et de la cuisse.

Troisième injection de 5 grammes de sérum.

On continue ces injections les jours suivants :

Le 15 septembre, 4^e injection de 5 grammes de sérum.

« 16 — 5^e — —

« 18 — 6^e — —

« 20 — 7^e — —

En tout furent faites 7 injections avec 35 grammes de sérum. Pendant ce temps, la rigidité musculaire diminuait chaque jour, et le 17 septembre la malade pouvait marcher. Les mouvements du tronc et de la tête se faisaient en toute liberté, le relâchement musculaire était accompagné de douleurs dans tous les muscles.

Le 11 octobre, la guérison était complète, les muscles abdominaux ont été les derniers à perdre leur rigidité.

Conclusion. — Dans cette observation nous avons affaire à un tétanos chronique traumatique, sur lequel les injections de sérum ont eu un effet salulaire assez évident. On peut remarquer cet effet surprenant et manifeste dès la première injection, amenant une amélioration qu'on n'avait pas pu obtenir avec le chloral et le bromure de potassium durant les deux premiers jours.

Quelle conclusion tirer de cette observation ? Le tétanos dont il s'agit est d'une rare bénignité, et l'on ne peut vraiment pas attribuer sa guérison rapide à l'efficacité de l'antitoxine, dont la bonne moitié a été injectée pendant que ce tétanos fugace disparaissait déjà.

Il est à noter qu'à la suite de leur observation, MM. Beldiman et Korn disent qu'ils ont observé en même temps, dans le service du Dr Kremnitz, un cas de tétanos aigu, survenu à la suite d'une plaie à la face, et qui a succombé malgré des injections de sérum immunisé; il est probable que ce cas n'a pas encore été publié, nous ne l'avons pas trouvé.

Le cas suivant, observé par le Dr J. Rotter, est publié par M. Behring, dans sa *Monographie sur la sérum-thérapie*. Il s'agit là d'un tétanos assez sévère, de gravité moyenne : Rotter pense que son malade aurait pu guérir sans antitoxine. Comme le fait remarquer M. Roux, cette observation montre en outre que l'on peut injecter à l'homme des doses très considérables (250 c. c.) d'un sérum très actif

sans inconvénients : elle fait voir aussi que les contractures se maintiennent longtemps, malgré l'emploi de l'antitoxine à haute dose.

OBSERVATION XII

J. Rotter, in : Behring. *Des Tetanusheilserum, Leipzig, 1892 (Sérum-thérapie dans le tétnos)*.

Cité par Roux et Vaillard, in *Annales Institut Pasteur*, février 1893.

P. Muller, 25 ans, garçon d'écurie, se fit, le 6 juillet, avec un crochet de fer, une plaie entre le pouce et l'index. La plaie fut pansée à l'acide phénique et paraissait guérie huit jours après.

Le 14 juillet. — Le patient éprouve de la raideur de la main ; il continue à travailler jusqu'au 17.

Le 21 juillet. — Survient du trismus, le malade prend le lit, il est reçu à l'hôpital le 27 juillet. A ce moment les contractures s'étendent aux muscles de la face, du cou, du tronc, des jambes.

Le 28 juillet. — Le traitement est commencé, le sérum employé a une activité de un millim. : dans cette journée on en injecte 66 grammes en quatre piqûres.

29 juillet. — Même état, épisthotonos, secousses convulsives des muscles du dos, injection de 50 centimètres cubes de sérum.

30 juillet. — Le mieux commence, injection de 45 centimètres cubes.

31 juillet. — Amélioration, trismus moins fort, épisthotonos presque disparu, deux injections de 50 centimètres cubes. L'état va s'améliorant les jours suivants.

Le 6 août. — Les sueurs, qui avaient été abondantes jusque-là, cessent après un urticaire. Le trismus, les contractures des muscles du dos et des jambes ont disparu ; la rigidité de la main blessée et de l'avant-bras persistent jusqu'au 12 août. A aucun moment il n'y a eu d'élévation de température.

En résumé, les premiers symptômes ont débuté huit jours après la blessure, ils ont évolué lentement pendant 14 jours et ont commencé à diminuer le seizième jour. Le traitement a été commencé 22 jours après la blessure, 14 jours après l'apparition des premiers signes ; l'amélioration s'est montrée deux jours après les premières injections.

OBSERVATION XIII

Rénon. *In Annales Institut Pasteur*, avril 1892.

Le nommé X..., âgé de 29 ans, charretier, entre dans le service du professeur Dieulafoy, à l'hôpital Necker, le 2 avril 1892.

Il y a un mois environ, le malade tomba dans une écurie, la tête en arrière, et se fit une blessure de la région post-auriculaire droite, qui fut suivie d'une perte momentanée de connaissance. Il reprit néanmoins son travail le lendemain et le continua pendant trois semaines sans incident.

Le dimanche 27 mars, il s'aperçut, en déjeunant, que ses mâchoires étaient fortement serrées, et qu'il ne pouvait ni boire ni manger. Il remarqua, dans la soirée, que son cou devenait raide et qu'il ne pouvait plus tourner la tête.

Le lendemain, 28 mars, la raideur persista : il dut même garder le lit avec de la fièvre.

Le 29 mars. -- Son état s'aggrave ; la région lombaire devient douloureux les jours suivants, et le samedi 2 avril, quand il entre à l'hôpital, il est en épisthotonos complet, la tête fortement convulsée en arrière, la fesse gauche effleurant un peu le lit, le côté droit ne reposant que sur le talon. On observe en même temps un certain degré de pleurosthotonos droit, le tronc décrivant une courbure latérale de ce côté. Les sterno-mastoïdiens et les grands droits de l'abdomen font une saillie manifeste sous la peau : les

autres muscles du tronc et ceux des membres inférieurs sont durs et contracturés, les mâchoires sont fortement rapprochées ; les mouvements de l'œil sont libres. Les membres supérieurs seuls sont indemnes, ainsi que le grand pectoral et le deltoïde.

En outre, toutes les dix minutes environ, le malade a des secousses convulsives qui ne durent guère plus de dix à quinze secondes, mais qui sont assez douloureuses pour qu'il pousse des gémissements. Les régions des reins et des fesses sont surtout sensibles.

La déglutition est impossible et le malade n'a rien pris depuis le mardi 29 mars ; la parole est libre, l'intelligence intacte. T. $38^{\circ},5$; P. 84 ; R. 28 à la minute. La constipation est absolue depuis le début de la maladie.

Les urines, peu abondantes, sont alcalines, et ne renferment ni sucre, ni albumine. A la région post-auriculaire droite, on découvre à 3 centimètres en arrière de l'oreille, les vestiges de la plaie que le malade se fit dans sa chute. Son extrémité supérieure est recouverte d'une croûte de la dimension d'une pièce de 50 centimètres environ, et sous laquelle suinte une goutte de muco-pus ; son extrémité inférieure est cicatrisée.

A 5 heures du soir, après chloroformisation, on enlève au thermocautère toute la partie suppurante de la plaie.

Quelques instants après, MM. Vaillard et Roux injectent 16 c. c. de sang défibriné de lapin réfractaire au tétanos : l'injection est faite à la partie externe des cuisses droite et gauche. Peu de temps après l'injection, le malade ouvre un peu la bouche ; on ne note pas de transpiration.

A 6 heures du soir, la température est tombée à $38^{\circ},2$.

Il s'est produit une notable amélioration pendant la nuit, puisque le malade a pu avaler deux litres de liquide. A minuit et à 4 heures du matin, la température était de $38^{\circ},4$.

Le matin à 8 heures, l'état est stationnaire, la raideur ne paraît

pas avoir diminué. Le pouls est de 132, la respiration 44, la température 38°,6. Le malade a coup sur coup deux accès de dyspnée d'une durée de 5 minutes environ.

A midi, M. Roux injecte 13 c. c. de sang de lapin : immédiatement après l'injection, le pouls est de 116, la respiration de 44, la température de 38°,9.

A 2 heures, le pouls est de 144, la respiration de 44, la température de 39.

A 4 heures, l'état est stationnaire, et M. Roux injecte 18 c. c. de sang de lapin ; après l'injection, la température est de 38°,6.

A 6 heures du soir, température 38°,6.

A 8 heures du soir, température 38°,2.

Le 4 avril. — La nuit n'a pas été trop mauvaise, et le matin à 8 heures, l'état général paraît meilleur, bien qu'il n'y ait guère de changements appréciables dans les contractions, et que la déglutition soit toujours impossible. Le pouls est de 112, la respiration 40, la température 37°,6.

A 10 heures du matin, M. Roux injecte 10 c. c. de sang de lapin ; après l'injection, le pouls est de 120, la respiration 40, la température 37°,5.

A midi, on donne un lavement purgatif qui est rendu presque aussitôt.

A partir de 2 heures, l'amélioration qui s'était produite depuis le matin disparaît, le malade se trouve plus mal ; il a froid, les jambes et les mains deviennent violettes, le pouls devient incomptable, la respiration difficile ; on note d'abondantes températures.

A 4 heures, injection de 1 c. c. d'éther.

A 4 heures 45, la pâleur du visage augmente, la cyanose est plus marquée, et à 5 heures le malade meurt, les yeux convulsés, les extrémités froides.

La température, prise un quart d'heure après la mort, était de 38,4.

Le malade avait reçu en tout 57 c. c. de sang de lapin.

L'autopsie, pratiquée 24 heures après la mort, le 5 avril, ne montre rien de caractéristique : la décomposition est déjà très avancée, le sang est visqueux et se coagule à l'entrée des gros vaisseaux ; les muscles sont noirâtres. Aucune lésion dans les poumons, le cœur, le foie, la rate qui est petite. La moelle épinière est légèrement hyperhémiee. Le malade n'avait qu'un seul rein ; le rein droit, qui était sain et pesait 192 grammes ; le rein gauche était remplacé par 3 ou 4 petits kystes d'où partaient des petits tractus représentant l'uretère qui se reconstituait seulement 10 centimètres plus bas.

M. Vaillard a introduit dans le tissu cellulaire sous-cutané d'un cobaye un fragment excisé au niveau de la plaie que portait le malade et qui datait d'un mois ; ce cobaye est resté en bonne santé.

OBSERVATION XIV

Rénon. — *In Annales Institut Pasteur*, avril 1892.

Le nommé X..., âgé de 57 ans, cimentier, entre à l'hôpital Necker, dans le service du professeur Dieulafoy, le 13 avril 1892. Il est atteint de tétanos.

Il y a douze jours, le 2 avril, le malade travaillait à la construction d'un égout, et en chargeant une pièce de fer dans un tombereau, il eut le petit doigt de la main droite écrasé sur le bord de ce dernier. Il fit sur le champ un pansement avec un morceau de linge que lui donna le charretier.

Le 9 avril. — Sept jours après l'accident, le malade remarqua en déjeunant qu'il ouvrait difficilement la bouche et qu'il ne pouvait plus tourner la tête. La raideur se généralisa bientôt à tout le

este du corps, et le jour suivant le malade, couché dans son lit, ne pouvait plus faire aucun mouvement.

Le mercredi 13 avril, à midi, le malade fut amené à l'hôpital. La tétanisation à ce moment était totale, les mâchoires étaient fortement serrées l'une contre l'autre, la tête était dans l'extension forcée, le tronc innervé en arrière et un peu à gauche. Les muscles abdominaux faisaient un relief très marqué sous la peau du ventre. Les membres inférieurs étaient immobilisés dans l'extension ; les membres supérieurs étaient à peine pris. La déglutition, bien que difficile, était encore possible. Presque toutes les cinq minutes surviennent des accès très douloureux qui durent de 25 à 30 secondes, pendant lesquels le malade pousse des cris et présente d'abondantes transpirations surtout localisées au visage. Ces accès s'accompagnent d'un épisthotonos presque complet. La respiration est de 44, le pouls 112, la température 37°,5.

A 5 heures 1/2 du soir, M. Roux pratique en quatre fois aux cuisses et à la paroi abdominale antérieure des injections sous-cutanées de 20 centimètres cubes de sang défibriné de lapin rendu réfractaire par M. Vaillard. Pendant les premiers instants qui suivent l'injection, le malade éprouve un léger soulagement. Les accès sont moins douloureux, reviennent moins souvent, et durent moins longtemps ; le malade écarte un peu les mâchoires.

Dix minutes après cette première injection on pratique l'amputation du petit doigt au niveau de la seconde phalange.

14 avril. — Dans la nuit l'état est resté stationnaire. Nous avons vu le malade à 2 heures et demie du matin, il était alors pris d'abondantes transpirations, le pouls était de 100°, la respiration 38°, la température 37°.

Le lendemain matin, à 8 heures, l'état semble encore stationnaire, les crises douloureuses se reproduisent aussi souvent que la veille, la raideur ne paraît guère modifiée. Le pouls est de 100°, la respiration 42°, la température 37°. Le malade depuis la veille

a rendu 258 grammes d'urines qui ne contiennent ni albumine ni sucre.

A 10 heures du matin, M. Roux pratique une nouvelle injection de 20 c. c. de sang de lapin. Survient un léger soulagement qui dure peu de temps; le malade ouvre un peu plus facilement la bouche.

A 5 heures du soir l'état est le même. Le pouls est de 130°, la respiration 60°, la température 48°. Il semble qu'il y ait un peu d'aggravation dans les signes généraux, les signes locaux n'étant pas modifiés. M. Roux pratique encore une injection de 20 c. c. de sang de lapin, suivie d'un léger soulagement marqué surtout par une raideur moins grande des mâchoires.

15 avril. — La nuit a été mauvaise, le malade avait fréquemment des crises convulsives plus douloureuses que la veille.

A 8 heures du matin, le pouls était de 120°, la respiration 40°, la température 37°,2. La quantité d'urines émises depuis 24 heures a été de 400 grammes.

A 10 heures 1/2, M. Roux pratique une injection de 18 c. c. de sang de lapin, suivie comme les autres d'un léger soulagement.

A midi, les souffrances du malade paraissent plus vives, et l'on donne un lavement avec 4 grammes d'hydrate de chloral. On constate une amélioration immédiate très notable. Le malade tourne la tête, ouvre la bouche, fléchit la jambe droite sur la cuisse et repose un peu.

A 2 heures, l'amélioration persiste, le malade est moins raide et souffre beaucoup moins.

A 4 heures, le pouls est de 120°, la respiration 40°, la température 37°,8.

A 5 heures 1/2 du soir, M. Roux fait une nouvelle injection de 13 centimètres cubes de sang de lapin.

A 5 heures 45, le pouls est de 120, la respiration 44, la température 37°,9. L'amélioration continue, les crises sont espacées et

moins vives ; on fléchit facilement la jambe droite sur la cuisse ; les masses musculaires des deux jambes et des deux cuisses deviennent flasques.

A 8 heures du soir, les crises douloureuses reparaissent, le malade présente depuis une heure un peu de délire ; on donne alors un second lavement de chloral de 4 grammes. Le malade est pris à la suite d'un accès d'oppression subit, si intense qu'on avait peine à compter les respirations. Au bout de 10 minutes le calme reparaît et le malade s'endort.

A minuit, la suppléante de garde, en venant s'assurer du service, l'a trouvé très bien, et, sans que rien ait attiré l'attention, un quart d'heure après l'infirmier, en se préparant à lui donner à boire, l'a trouvé mort dans son lit.

Le malade avait reçu en tout 80 centimètres cubes de sang défibriné de lapin.

Autopsie. — L'autopsie pratiquée le 17 avril, 30 heures après la mort, a donné les résultats suivants :

Congestion du poumon droit, hyperhémie de la moelle, reins volumineux, congestionnés, friables, intégrité apparente du cerveau dans toutes ses parties, coloration foncée des muscles, dans les vaisseaux, sang très noir presque coagulé.

L'examen du doigt du malade, après amputation, fit reconnaître à M. Vailard, dans le pus situé sous l'ongle, la présence du bacille de Nicolaïer, associé à un coccus ; le cobaye inoculé avec ce muco-pus prit le tétanos en 36 heures et mourut à la fin du second jour ; il s'agissait donc dans ce cas d'un tétanos très actif.

Malgré les doses considérables de sang de lapin immunisé employées chez nos malades, la guérison n'a pu être obtenue ; on a cependant constaté une certaine amélioration, un peu de détente de la raideur musculaire après chaque injection, un abaissement marqué de la température, puisque la température n'a atteint

qu'une fois 39° dans le premier cas, et qu'une fois 38° dans le second, alors que d'habitude dans les tétanos de cette gravité les températures de 39° et de 40° sont presque la règle ; dans les deux cas enfin la terminaison fatale est arrivée brusquement sans paroxysme des crises convulsives, comme il arrive souvent.

Tels sont les deux premiers cas de tétanos traités en France par la méthode de MM. Behring et Kitasato. Comme on le voit, ces deux malades ont reçu, en injection sous-cutanée, des doses relativement considérables de sang défibriné de lapins immunisés contre le tétanos. Ce sang a été préparé et les injections en ont été faites par MM. Roux et Vailland.

A la suite de ces deux observations, M. Rénon donne d'intéressants détails sur la façon dont furent immunisés les lapins, et sur le pouvoir antitoxique de leur sérum. Nous regrettons, tout-à-l'heure, que la plupart des observations italiennes restassent muettes sur ces points d'une importance capitale. Aussi ne résistons-nous pas au plaisir de citer les indications complémentaires que donne M. Rénon :

« Le sang injecté à nos deux malades provenait de trois lapins immunisés par M. Vailland, et cela de la façon suivante :

Le lapin n° 1 et le lapin n° 2 ont été immunisés d'abord par l'injection de cultures tétaniques filtrées, puis chauffées, et ensuite par celle de cultures filtrées, mais non chauffées. Le lapin n° 1 a reçu au total 235 et le lapin n° 2 180 centimètres cubes de culture tétanique.

Le sérum du lapin n° 1 injecté à une souris du poids de 9 grammes lui donne l'immunité à la dose de 0 c. c. 005. Cette immunité permet à la souris de résister à l'injection de 1/150 de c. c. de toxine tuant le cobaye à 1/6000 de c. c., et la souris à 1/100.000 de c. c.

Le sérum du lapin n° 2, à la dose de 0 c. c. 008, donne l'immunité à une souris de 11 grammes, qui résiste alors à l'injection de 1/150 de c. c. de la toxine précédente.

Le lapin n° 3 a été adjoint aux précédents pour le traitement du second malade. Il avait été immunisé par l'injection de cultures tétaniques filtrées, modifiées par l'iode, puis de cultures filtrées pures ; il avait reçu en tout 195 c. c. de culture tétanique. L'activité de son sérum pour immuniser la souris était sensiblement supérieure à celle des sérums des deux autres lapins.

Il faut remarquer que les souris qui ont reçu 0 c. c. 008 du sérum ont résisté à l'injection de 1/150 c. c. de culture tétanique. Cette dose de toxine est énorme, car il suffisait de moins de 1/100.000 de c. c. de cette toxine pour tuer sûrement les plus grosses souris. L'activité du sang employé est donc considérable, et si on cherchait la quantité de sérum suffisante à immuniser une souris, non plus contre une dose massive de 1/150 de c. c., mais contre la dose strictement mortelle, on trouverait des chiffres bien inférieurs à ceux que nous venons de donner.

Pour ne pas perdre de temps à préparer le sérum,

on a injecté aux malades le sang du lapin sortant des veines, après l'avoir défibriné par battage, l'absorption du sang introduit sous la peau était très rapide, et l'on n'a observé aucune réaction locale au point où les piqûres ont été faites. »

Comparant ensuite les deux cas qu'il a observés aux cinq cas déjà connus à cette époque (avril 1892), M. Rénon ajoute :

« Il n'y a évidemment aucune conclusion à tirer du cas rapporté par MM. Baginsky et Kitasato ; les doses de sérum injectées étaient trop faibles. Dans les quatre observations de tétanos guéri (Gagliardi, Obs. II ; Schwarz, Obs. III ; Pacini, Obs. IV ; Finotti, Obs. V), la substance thérapeutique employée était surtout une poudre extraite, par M. Tizzoni, du sérum du sang de chiens immunisés. *Nous n'avons aucune indication sur l'activité de cette poudre ; nous ignorons aussi à quelle quantité de sang correspond un gramme de cette matière ;* il est donc difficile de savoir si dans ces cas de guérison, on a injecté plus d'antitoxine que nos malades n'en ont reçu. Malgré ce manque de renseignements, nous pensons que les 57 centimètres cubes, et ces 90 centimètres cubes de sang frais, que nous a fourni M. Vaillard renfermaient plus de substance active que le gramme et même que les 4 gr. 75 de la poudre qui ont amené la guérison des malades italiens. Car, d'après M. Tizzoni lui-même, le sang des lapins est plus efficace que celui des chiens immunisés, et de plus des substances aussi délicates que la toxine

et l'antitoxine tétanique ne gagnent pas à subir des manipulations chimiques ; la précipitation par l'alcool, l'action des réactifs leur enlèvent toujours de leur activité. La différence entre nos résultats et ceux des médecins italiens tiendrait plutôt à ce que nous avons eu affaire à des tétanos plus graves. La durée de la maladie dans les cas de MM. Baginsky et Kitasato et dans les nôtres a été courte, 8, 7 et 8 jours ; elle a été beaucoup plus longue dans les observations italiennes que nous avons en détail. Le traitement a été commencé longtemps après le début du mal ; on avait donc affaire à des tétanos à marche lente, et on sait que ceux-ci guérissent assez souvent, quelque soit le traitement employé. »

Les sept observations suivantes ont été publiées par MM. Roux et Vaillard, dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, en avril 1893 : le sérum employé, préparé par M. Roux, était très actif, et a été injecté en quantités considérables.

Nous avons tenu à reproduire ces sept observations *in extenso* : tous les détails donnés ont ici leur importance.

OBSERVATION XV

Service de M. le professeur Grancher à l'hôpital des Enfants-Malades.

Observation recueillie par M. Renault, interne.

In Roux et Vaillard. *Annales de l'Institut Pasteur*, 25 février 1893.

Gerf... Daniel, 11 ans, s'est fait extraire deux dents, le 27 juin. Le 12 juillet, il se plaint de difficultés pour mâcher. Le 13,

la mastication est très difficile ; l'enfant se plaint de douleurs à l'épigastre et dans le dos. Un médecin appelé administre un purgatif. Le 14, mastication impossible : les dents sont serrées, le malade ne prend que du lait et du bouillon. Le 15, les dents sont serrées, la tête enfoncée dans les épaules, raideur générale de la partie supérieure du corps ; d'heure en heure il est pris de spasmes douloureux des muscles du cou, de la mâchoire et du tronc. Dans l'intervalle de ces spasmes, dont la durée ne dépasse pas quelques secondes, l'enfant joue et reste gai. Le 16, les spasmes reviennent plus fréquemment. D'après les parents, la respiration se faisait normalement.

Le 18. — Entrée à l'hôpital. La tête est renversée en arrière, les mâchoires sont serrées. La contracture porte sur les muscles de la nuque, les masséters, les sterno-cléido-mastoïdiens, le grand pectoral. Elle est permanente ; elle s'exagère quand l'enfant marche ou fait des mouvements ; la déglutition est impossible. Les membres inférieurs et les bras ne sont pas atteints. Toutes les 10 à 15 minutes, spasmes des muscles contracturés, respiration fréquente, pouls rapide. Température rectale, 37°,4. Aucune trace de blessure récente ou ancienne ; on ne trouve comme traumatisme que l'ablation des dents faite le 27 juin. Lavement avec hydrate de chloral, 3 grammes.

Le 19. — La nuit a été calme ; à une heure de l'après-midi, contracture subite des muscles du cou, des masséters, des muscles du thorax ; la respiration est arrêtée, la face devient violette, il se fait de loin en loin une inspiration pénible, puis le spasme cesse la respiration se rétablit. A 3 heures, même crise, anxiété extrême, cris et mouvements exprimant l'angoisse. Les spasmes ne portent que sur les muscles contracturés d'une façon permanente, c'est-à-dire sur les muscles des mâchoires, du cou, du thorax, des lombes, de l'abdomen. Les membres sont souples. Selles et mictions involontaires, fausse érection. Jusqu'à minuit, il y a six crises semblables

durant une minute environ. A 4 heures du soir, on injecte, dans le tissu cellulaire sous-cutané, à l'abdomen, 21 c. c., de sérum antitoxique. A dix heures du soir, on injecte à la cuisse gauche 25 c. c. de sang de lapin défibriné. Soit dans la journée 46 c. c. Température rectale : matin, 37°,4 ; à 4 heures, aussitôt après l'injection, 37°,4 ; à 9 heures du soir, température axillaire, 39°,2 ; à 10 heures, 38°,2 ; à 11 heures, 38°,2. On a renoncé à prendre la température rectale parce qu'on provoque des crises. Lavement avec 4 grammes de chloral.

Le 20. — De minuit à minuit, 16 crises convulsives, survenant à l'occasion d'un mouvement quelconque ; dans l'intervalle, le malade est calme ; il demande même à jouer ; l'intelligence est absolument conservée ; quand le malade essaie de boire, il a des spasmes violents qui rendent toute amélioration impossible. A 9 h. 1/2 du matin, injection à la cuisse droite de 23 centimètres cubes de sérum ; à 5 h. 1/2, injection sous la peau de l'abdomen de 30 centimètres cubes de sang défibriné. Soit dans la journée 53 centimètres cubes. Température axillaire, le matin, 38°,4 ; le soir, 38°,4.

Le 21. — La nuit a été plus calme, les crises moins fréquentes, moins violentes et moins longues. Le malade est moins abattu, les yeux sont cernés, mais le regard est vif. P. 184°. R. 60°. A 10 h. 1/2 du matin, injection à la cuisse gauche de 24 centimètres cubes de sang défibriné ; à 10 heures du soir, nouvelle injection de 24 centimètres cubes de sang défibriné, soit dans la journée 48 centimètres cubes. Température à 8 heures du matin, 38° ; à 11 h. 1/2, 38°. Le soir à 8 heures, 37°,4 ; à 18 heures, 37°,4.

A partir de 10 heures du soir, l'état de l'enfant devient presque subitement très mauvais, la respiration est courte, l'asphyxie commence ; dans la nuit elle augmente et la mort survient dans une crise. L'autopsie n'a pu être faite.

Le sérum et le sang défibriné employés provenaient de lapins

immunisés, et leur pouvoir immunisant a varié de 200.000 à 500.000.

En résumé :

Traumatisme : extraction de dents.

Durée de l'incubation de la maladie : 15 jours.

Durée de la maladie : 6 jours (mort).

Le traitement a été commencé le quatrième jour de la maladie.

Quantité de sérum injecté : 147 centimètres cubes (quantité considérable, étant donné le faible poids de l'enfant).

Pouvoir immunisant du sérum : 200.000 à 500.000.

Dans ce cas, bien que les premiers symptômes n'aient apparu que le quinzième jour après le traumatisme, la marche de la maladie a été rapide et le traitement tardif. Une amélioration avait semblé se produire après les quatre premières injections; elle n'a pas duré.

OBSERVATION XVI

Service de M. Polaillon, hôpital de la Pitié.

Observation recueillie par M. Martin, interne.

In Roux et Vaillard, *loco citato*.

M... Eugène, âgé de 43 ans, a reçu, le 14 juillet 1892, un éclat de pétard qui a produit à la région moyenne de la cuisse droite, partie externe, une plaie arrondie d'un centimètre et demi de diamètre.

Dans la plaie on a trouvé de nombreux corps étrangers qui ont été extraits immédiatement. Le malade a été saigné et pansé chez lui. Le 22 juillet, il commence à avoir de la raideur des mâchoires et des crampes dans le membre blessé. Un médecin prescrit du chloral, du bromure de potassium, des inhalations de chloro-

forme. La maladie ne s'améliorant pas, M... est conduit à l'hôpital le 25 juillet. Il a du trismus, de la raideur des muscles de la nuque, il éprouve de la difficulté à avaler. La température est de 39°, 6.

26 juillet. — Il y a de la contracture des membres inférieurs, la température est à 6 heures du matin de 36°, 8, et à 8 heures de 37°, 6. La plaie présente un fond irrégulier, purulent, des bords enflammés entourés d'une zone rouge de trois centimètres d'étendue qui simule une plaque d'érysipèle. M. Polaillon excise la plaie et la zone enflammée. Le même jour à 3 heures on injecte dans le tissu cellulaire sous-cutané 46 centimètres cubes d'un sérum dont le pouvoir immunisant est de trois cent mille. Avant l'injection la température est de 37°, 4; le soir à 9 heures, elle est de 38°, 4. P. 112. R. 30. On fait alors une deuxième injection de 46 centimètres cubes. Soit dans la journée 92 centimètres cubes.

L'état du malade s'est aggravé, la contracture a gagné les muscles du tronc du côté blessé et les muscles droits de l'abdomen. Il y a de l'hypéresthésie du côté droit : si on pince la peau de ce côté on provoque des spasmes.

27 juillet. — T. matin, 38°, 6. Le malade a du pleurosthotonos.

A 11 heures on injecte 16 centimètres cubes de sérum. Vers le milieu de la journée l'hypéresthésie s'étend au côté gauche, l'agitation du malade est grande. Des sueurs abondantes durant jusqu'au soir. A 2 heures la température est de 39°, 4.

A 8 heures du soir, il répond à peine aux questions, son anxiété est extrême; la température axillaire est de 39°, 2, la température rectale de 42°, le pouls est incomptable, irrégulier, intermittent; il y a 48 respirations par minute.

Au moment de la mort, à 8 h. 1/2 du soir, la tempe axillaire est de 39°, 4, la température rectale de 42°, 2.

Un fragment de la plaie a été inséré sous la peau d'un cobaye qui n'a pas pris le tétanos. Au microscope on n'a pas trouvé de

bacille tétanique dans le pus, on n'a pas isolé de bacilles tétaniques en faisant des cultures anaérobies.

En résumé :

Traumatisme : plaie à la cuisse, par un éclat de pétard.

Durée de l'incubation : 8 jours.

Durée de la maladie : 5 jours (mort).

Le traitement a été commencé le quatrième jour de la maladie.

Quantité de sérum injecté : 108 c. c.

Pouvoir immunisant du sérum : 300,000.

Une heure avant la mort, le sang du malade était antitoxique à raison de quinze parties de sang pour une de toxine.

L'injection de 108 c. c. de sérum à cet homme grand et fort a suffi, non seulement à faire disparaître toute trace de toxine de sang, mais encore à donner à celui-ci, en quelques heures, un pouvoir antitoxique notable.

OBSERVATION XVII

M. le D^r Morax, de Morges (Suisse), et Morax fils, interne des Hôpitaux de Paris. In Roux et Vaillard (*loco citato*).

Rohm, âgé de 15 ans 1/2, manoeuvre dans une tuilerie, a la main droite prise dans l'engrenage d'une machine à broyer l'argile, le 5 août à 6 heures du soir. Quatre doigts sont broyés, le pouce n'est pas atteint. Il est aussitôt conduit à Morges où il reçoit les soins de MM. les D^{rs} Morax et Soutter. La plaie est régularisée, désinfectée avec le sublimé et pansée à l'iodoforme. Les lambeaux ont été réunis par des sutures profondes et des sutures superficielles. La graisse et la terre qui souillaient les parties blessées rendaient la désinfection très difficile. Le soir la tem-

pérature atteint 39°,4. Le malade entre à l'infirmierie de Morges le 6 août : la plaie suppure abondamment ; on enlève les sutures et on fait un pansement au sublimé : deux fois par jour on donne des bains de bras d'une heure dans la solution de sublimé. Malgré ce traitement il se produit de la lymphangite, de la tuméfaction de l'avant-bras, et la suppuration continue. A la limite des lambeaux, il se fait une eschare superficielle qui circonviert la plaie. La température est de 39° le soir, le teint est terreux, le bras douloureux. Insomnie.

Dans la nuit du 10 au 11 août, le malade éprouve de la gêne au niveau du pharynx. Il se plaint de s'être mordu la langue, et bientôt il éprouve de la difficulté à ouvrir la bouche.

Le lendemain 11 août, le trismus est prononcé, la contracture envahit les muscles de la face, qui prend l'expression du rire sardonique, et du cou qui est en extension : la tête ne se fléchit plus. A 10 heures du matin, les muscles du dos sont contractés ; la déglutition est très gênée, le trismus ne permet pas le passage de la langue. La plaie a mauvais aspect, une fusée purulente suit le tendon de l'extenseur de l'index, on incise ce foyer et on pratique à la périphérie et au centre de la plaie des cautérisations profondes au thermocautère. Les bains de sublimé sont renouvelés six fois dans la journée, le soir la température est de 38°,8, le pouls bat 92 fois à la minute. La douleur du bras est moins forte. Chloral en lavements.

12 août. — Dans la nuit du 11 au 12 surviennent des contractions qui raidissent le tronc et les membres. Les grandes crises sont assez nombreuses ; dans leur intervalle, le malade a fréquemment de petites secousses spasmodiques des muscles de la face et du cou. Le matin, T. 37°,8. P. 92. R. 24. A 3 heures, T. 48°,7. P. 100 R. 36. On compte de 4 à 5 grands accès toutes les heures. A 3 h. 1/4, injection de 10 grammes de sérum dans une veine superficielle de l'avant-bras. L'injection est poussée

lentement et ne provoque aucun phénomène. Après l'injection, T. 38°,7. P. 92. R. 36. De 3 h. 1/2 à 4 h. 1/2, cinq grandes crises. De 4 h. 1/2 à 5 h. 1/2, huit grandes crises. L'une a été très violente, avec menaces d'asphyxie. Après les grands accès, la contracture des mâchoires paraît se relâcher un peu, T. à 4 heures 1/2, 40°,8. P. déprimé à 130. R. très rapide, 70. Sueurs profuses. Plus de grandes crises, spasmes fréquents des muscles de la face. A 7 heures, nouvelle injection de 10 c. c. de sérum dans le tissu cellulaire du bras droit. A 9 heures, T. 40°,2. P. 120. R. 55. Les contractures persistent. La mort arrive à 4 heures du matin.

En résumé :

Traumatisme: main broyée dans un engrenage.

Durée de l'incubation : 5 jours.

Durée de la maladie : 2 jours (mort).

Le traitement a été commencé 12 heures avant la mort.

Quantité de sérum injecté: 20 c. c., dont 10 c. c. dans une veine.

Pouvoir immunisant du sérum : un million.

OBSERVATION XVIII

Service de M. Th. Anger à l'hôpital Beaujon.

Observation recueillie par M. Donnay, interne.

In Roux et Vaillard, *loco citato*.

Le Cun..., âgé de 27 ans, a été renversé le 11 octobre 1892, par une locomotive, il est conduit à l'hôpital où l'on constate les lésions suivantes : 1° à la tête : plaie allongée en fer à cheval de 7 à 8 centimètres de longueur, mâchée sur les bords, siégeant au niveau du pariétal droit ; plaie au-dessus du sourcil gauche ; plaie de la paupière supérieure gauche ; 2° aux membres inférieurs :

extrémité du pied gauche écrasée ; les trois orteils médians sont presque complètement détachés, ils sont insensibles et froids ; au pied droit, légères écorchures superficielles ; 3° aux membres supérieurs : écrasement des trois doigts médians des deux mains, les deuxième et troisième phalanges sont écrasées, mais encore adhérentes et vivantes. Dès son entrée, les plaies sont lavées au sublimé au 1/1000 ; deux bains antiseptiques des parties lésées sont donnés, et les blessures sont recouvertes d'un pansement humide au sublimé.

La plaie pariétale et la plaie sourcilière sont suturées et un pansement sec à l'iodoforme est appliqué dessus. La cicatrisation de ses plaies est régulière et complète au bout de huit jours.

Le 18 octobre. — Les orteils sphacelés se sont détachés.

19 octobre. — Le malade s'aperçoit en baillant que sa mâchoire était raide et qu'il ouvrait la bouche avec difficulté. Le soir, sa tête, au niveau de la grande plaie pariétale, était, disait-il, comme morte ; de plus, il a une vive douleur au creux épigastrique. Pendant la nuit, plusieurs accès douloureux de contracture. Température : 36°,8.

20 octobre. — Signes non douteux de tétanos. Trismus, les mâchoires ne s'écartent plus, le malade articule difficilement, les muscles de la face, contractés, donnent au visage l'expression du rire sardonique. Les muscles du cou, y compris le peaucier, sont contracturés. Les muscles sacro-lombaires et abdominaux sont raidis. Les membres sont libres. Le front est couvert d'une sueur froide. Lavage des plaies avec une solution de sublimé au 1/1000, pansement humide avec la même solution. L'amputation du foyer tétanique n'a pu être tentée, étant données la multiplicité des plaies et l'absence de symptômes désignant le lieu de culture du bacille (cependant la plaie du pied gauche paraissait plus douloureuse que les autres). A 11 h. 1/2, saignée de 350 grammes au bras droit. Injection dans le tissu cellulaire sous-cutané de 1200 gram-

nes de sérum artificiel. Ce traitement est suivi d'un soulagement notable accusé par le malade, mais les contractures n'ont pas diminué, les paroxysmes douloureux persistent; les spasmes laryngés et pharyngés ne se reproduisent plus. Chloral, 4 grammes en potion. Température à 8 h. 1/2 du soir, 38°,3.

A 9 heures du soir, on injecte en plusieurs points, fesse, région dorsale, cuisse, 50 c. c. de sérum de cheval dont le pouvoir immunisant est de un million. Après l'injection, la température est à 9 h. 1/4 de 38°: à 10 heures, de 38°,4; à 11 heures, de 37°,8; à minuit, de 38°,2 : on fait une nouvelle injection de 50 c. c. de sérum dans le dos et aux fesses. A ce moment il y a des spasmes très douloureux des muscles de l'abdomen, du dos des mâchoires. Après la deuxième injection, dans la nuit, la température a varié de 37°,5 à 37°,8. Le malade dort une demi heure vers 3 heures du matin.

21 octobre. — Même état que la veille. Traitement : 15 grammes de chloral en lavement, piqure de 1 centigramme de morphine. A 10 heures du matin injection de 50 c. c. de sérum dans le tissu cellulaire du dos. La température monte rapidement : à 8 heures du matin, 37°,6 ; à 4 heures, 39°,6 ; à 6 heures, 39°,3 ; à 8 heures du soir, nouvelle injection de 70 c. c. de sérum dans le tissu sous-cutané, au niveau de la poitrine. Le tétanos reste limité aux mêmes muscles. A minuit, la température est descendue à 38°,5.

22 octobre. — Pour la première fois on observe des crises tétaniques dans les membres. Ces crises sont douloureuses et se rapprochent. Pendant les spasmes, le malade est secoué par un tremblement qui ébranle le lit. Température à 3 heures du matin, 37°,2 ; à 9 heures du matin, 38°,3. A 10 heures, injection de 40 c. c. de sérum ; le malade devient plus calme : température à midi, 37°,6. A 7 heures du soir, mieux sensible, la mâchoire peut s'ouvrir, la contracture du dos et du cou paraît avoir cessé. Injec-

tion de 45 c. c. de sérum. Après l'injection l'état s'aggrave. Crises convulsives très fortes et rapprochées ; de 7 heures à 10 heures, il y a eu trois crises très douloureuses. A une heure du matin, quatrième crise très forte. Température à 7 h. 1/2, 37°,8 ; à minuit, 38°,7.

23 octobre. — A la visite du matin, le malade est très agité, il change sans cesse de position et se plaint d'une grande fatigue, il demande à être couché sur le dos. Jusqu'ici, le malade se tenait sur les genoux. On continue l'administration du chloral et de la morphine à cause des souffrances qu'endure le malade.

A 10 h. 1/2 du matin, on fait une injection de 40 c. c. de sérum. L'agitation est plus prononcée, les secousses se renouvellent toutes les cinq minutes. Contractures et spasmes cloniques des membres inférieurs, surtout au niveau du pied blessé. De midi à 2 heures, trois fortes crises. Vers 3 heures, le malade s'endort ; à 6 heures, injection de 55 c. c. de sérum ; le malade dort de nouveau jusqu'à 8 heures du soir. La nuit est très mauvaise. La température a monté dans la journée : 3 h. 1/2 du matin, 38°,2 ; 9 heures du matin, 39°,2 ; 5 heures soir, 38°,0 ; 6 heures du soir, 39°,0.

24 octobre. — La contracture a gagné tous les muscles, le malade est raide de la tête aux pieds. Les souffrances sont très vives. Le chloral est continué à haute dose. Le patient tombe dans un état de stupeur dont il n'est tiré que par des crises douloureuses.

A 2 heures, crise convulsive violente, et mort en état de spasme tétanique généralisé. A 9 heures du matin, la température était de 40°,5, et une heure après la mort, de 41°,5.

En résumé :

Traumatisme : plaies multiples par écrasement.

Durée de l'incubation : 8 jours.

Durée de la maladie : 5 jours (mort).

Le traitement a été commencé 36 heures après le début des accidents.

Quantité de sérum injecté : 402 centimètres cubes.

Pouvoir immunisant du sérum : un million.

On a extrait du sang à divers moments pendant la maladie, pour étudier le pouvoir antitoxique. Le sang extrait 10 heures après que le patient a reçu 100 centimètres cubes de sérum, ne manifeste pas de propriété antitoxique à raison de quinze parties de sang pour une de toxine. Quatre heures après une nouvelle injection de 50 centimètres cubes de sérum, le sang est antitoxique dans la proportion de quinze parties de sang pour une de toxine. Après que le patient a reçu 260 centimètres cubes de sérum, son sang est antitoxique à raison de huit parties pour une de toxine. A la dose d'un tiers de centimètre cube, il immunise un cobaye de 205 grammes. Le sang recueilli après la mort est antitoxique dans la proportion de deux parties pour une de toxine ; il immunise un cobaye à la dose d'un quinzième de centimètre cube.

OBSERVATION XIX

Service de M. Letulle à l'hôpital Saint-Antoine. Observation recueillie
par M. Nicole, interne.

In Roux et Vaillard, *loco citato*.

F... Désiré, âgé de 23 ans, jardinier, s'est blessé au médius de la main droite, le 19 octobre 1892, avec un carreau de vitre d'une serre. Il continue à travailler sans protéger la plaie, et reste bien portant jusqu'au 2 novembre. Dans la matinée de ce jour, il ressent dans la nuque et les lombes une raideur douloureuse qui l'oblige à se mettre au lit. Le 3 novembre, au réveil, trismus permanent sans dysphagie.

A 10 heures du matin, il est admis à l'hôpital, il monte l'escalier avec l'aide de l'infirmier, la démarche est raide, la tête est rejetée en arrière. La plaie siège à la face dorsale du médus de la main droite, au niveau de l'articulation de la deuxième et de la première phalange. Elle est longue de 2 centimètres, large de 1 centimètre, elle est sale et suppure abondamment. Une fois lavée, elle se montre peu profonde, d'aspect blanc grisâtre, sans bourgeons charnus. L'articulation sous-jacente ne contient pas de liquide épanché, les mouvements se font facilement. La plaie n'est pas douloureuse. Cette blessure est la seule que l'on constate sur le corps. La tête est renversée en arrière en extension exagérée, le malade ne peut la relever ; lorsqu'on essaye de soulever la tête, le tronc se soulève avec elle. Cette raideur est très douloureuse et s'exagère au moindre mouvement. Il en est de même de la raideur des lombes et du trismus. La déglutition se fait bien, les liquides sont facilement absorbés. Les membres supérieurs et inférieurs sont absolument libres. Il n'y a pas de spasmes généralisés du train : jusqu'ici les contractures sont localisées. Le malade est remarquablement musclé.

T. 37°,3 à 10 heures du matin, 37°,7 à 5 heures du soir.

On administre du chloral, 10 grammes à prendre dans la journée.

4 novembre. — A 3 heures du matin, secousses convulsives dans le membre supérieur droit, elles s'étendent bientôt au bras gauche et aux jambes. Dans la matinée, par moment, le tronc se met en arc, et ne touche le lit que par la nuque et les fesses. Tremblement général. Les membres inférieurs sont dans l'extension, les membres supérieurs raidis exécutent des mouvements excessifs de flexion et d'extension, les poings fermés. Les crises sont séparées par des intervalles de repos plus ou moins longs. La connaissance est conservée, le malade souffre beaucoup et pousse des gémissements et des cris pendant les spasmes. Il

refuse de se laisser amputer le doigt, il parle avec volubilité. Dans la journée, la contracture des membres disparaît. Au chloral on ajoute une injection de 1 centigramme de chlorhydrate de morphine, qui amène un sommeil entrecoupé de réveils avec secousses du tronc et raideur des membres. A 3 heures 1/2, on fait une injection de 27 c. c. de sérum de cheval dont le pouvoir immunisant est de 1 million. Le patient est somnolent ; le trismus, la raideur des reins et de la nuque sont toujours très marqués. A 5 heures, T. 38°,9. Injection de 50 c. c. de sérum à 5 h. 1/2. A 7 h. 1/2, T. 39°,5 ; nouvelle injection de 50 c. c. de sérum à 8 h. 1/4. A 10 heures du soir, sueurs, état stationnaire, la somnolence persiste, de temps en temps le malade boit du lait.

5 novembre. — La nuit du 4 au 5 a été très agitée, les spasmes ont été de plus en plus fréquents, presque incessants. Le patient pousse souvent des cris. A 8 heures du matin, T. 40°,6. P. 160. A 10 heures, même état, sueurs abondantes sur tout le corps, injection de 50 c. c. de sérum. A midi, injection de 70 c. c. de sérum. Après-midi délire, convulsions généralisées à tout le corps, excepté aux membres supérieurs. Dans un spasme, le patient se mord la langue. Sueurs abondantes. A 1 h. 1/2, face cyanosée, écume sanglante aux lèvres, délire loquace. La mort survient à 2 heures. L'autopsie n'a pu être faite.

En résumé :

Traumatisme : plaie à un doigt par un éclat de verre.

Durée de l'incubation : 14 jours.

Durée de la maladie : 3 jours (mort).

Le traitement a été commencé le deuxième jour de la maladie.

Quantité de sérum injecté, 247 c. c.

Pouvoir immunisant du sérum, un million.

Du sang recueilli avant le commencement du traitement a été

injecté à une souris (1 c. c. 1/2) qui est restée bien portante.

Le 4 novembre. — De 3 heures à 9 heures du soir, le malade a reçu 127 c. c. de sérum. Le sang, recueilli à 11 heures du soir, est antitoxique à raison de 35 parties de sang pour une de toxine, il ne l'est pas dans la proportion de 15 parties de sang pour une de toxine. Le sang recueilli 12 heures après, avant que l'on fasse de nouvelles injections thérapeutiques, est antitoxique à raison de 12 parties de sang pour une de toxine.

OBSERVATION XX

Service de M. Schwartz à l'hôpital Cochin. Observation recueillie par
M. Banzet, interne. In Roux et Vaillard, *loco citato*.

Bona... Gabriel, âgé de 12 ans, est tombé le 19 octobre d'un wagonnet en marche ; une des roues lui passe sur la jambe droite et lui fait une vaste plaie longitudinale de 0^m,10, à la partie postérieure de la face interne de la jambe droite. La plaie est profonde, les bords sont peu contus, les muscles de la région postérieure de la jambe sont décollés, ainsi que les téguments en avant sur le tibia, qui est à nu, mais non fracturé.

On fait des points de suture, on place un drain, et on applique un pansement sec. T. 36°,6.

20 octobre. — T. matin, 37°,3 ; le soir, 39°,0.

21 octobre. — Un peu de gonflement et de rougeur autour de la plaie, suintement abondant par le drain. Pansement humide.

T. matin, 37°,4 ; soir, 38°,4.

22 octobre. — Température normale.

23 octobre. — Ablation du drain. T. au-dessous de 37°.

28 octobre. — Sphacèle assez étendu à la partie postérieure de la plaie.

30 octobre. — Ablation des points de suture. Le soir la température monte à 38°,1.

31 octobre. — T. matin, 36°,3 ; soir 37°,5.

3 novembre. — Le malade se plaint de douleurs lombaires très violentes, survenant par crises, assez fortes pour lui arracher des cris, en même temps il accuse un peu de gêne de la mastication, l'écartement des mâchoires se fait incomplètement. Sensation douloureuse dans les côtés de la bouche. Pas d'angine, pas de dent malade. Pouls très rapide.

4 novembre. — Les douleurs lombaires ont diminué, celle des mâchoires persiste et devient par moment très violente. La nuit a été sans sommeil. Le soir le trismus devient plus net, la bouche s'ouvre, mais avec difficulté, les commissures des lèvres sont relevées.

5 novembre. — Trismus très net, quoique pas très fort. La physionomie a une expression spéciale d'anxiété à cause du relèvement des coins de la bouche, les dents sont serrées et légèrement découvertes. La mastication et la déglutition des solides est difficile, les liquides sont facilement avalés.

Un peu de raideur de la nuque à la palpation, les muscles sont durs, la tête est rejetée en arrière. La flexion et la rotation de la tête sont possibles. Le membre inférieur gauche est légèrement contracturé, le genou se fléchit bien, mais le pied est en extension forcé, avec adduction et rotation en dedans ; les tendons des extenseurs des orteils se dessinent sous la peau. L'enfant souffre assez peu, sauf par moments où surviennent des crises qui lui arrachent des cris ; il s'est mordu la langue pendant ces spasmes.

6 novembre. — Déglutition plus difficile ; de temps en temps inspirations profondes. Trismus léger, contracture légère des muscles de la nuque qui permet les mouvements de la tête. La raideur de la jambe gauche se maintient. Les bras et le tronc sont tout à fait libres. A 2 h. on injecte 165 c. c. de sérum de cheval

dont le pouvoir immunisant est de un million. L'injection est pratiquée aux deux cuisses.

7 novembre. — Les contractures sont plus marquées à la face, la respiration paraît un peu embarrassée. Hypéresthésie des membres inférieurs, l'enfant crie quand on le touche. A 11 h. du matin on injecte 100 c. c. de sérum sous la peau de l'abdomen. Lavement de chloral.

8 novembre. — Les contractures sont les mêmes. Pourtant la déglutition est plus facile, l'hypéresthésie des membres inférieurs est moins considérable. Les points où on a fait les dernières piqûres sont douloureux au toucher et un peu oedémateux. L'état général est bon malgré que l'enfant est un peu maigri depuis le début de sa maladie. Resp. facile. P. 112.

9 novembre. — État stationnaire. Un peu de contraction de la paroi abdominale. De temps en temps surviennent encore des spasmes de la face, pendant lesquels un cri rauque s'échappe de la gorge.

11 novembre. — Même état. Rigidité de la paroi abdominale, contracture toujours très marquée de la jambe gauche. Les crises sont rares. Déglutition peu gênée. Le soir, 1 gramme de chloral.

15 novembre. — La contracture de la paroi abdominale diminue. La flexion de la jambe gauche sur la cuisse est devenue possible, le pied est toujours en extension et en adduction légère.

17 novembre. — Éruption généralisée d'urticaire qui disparaît le

18 novembre. L'état va s'améliorant graduellement. Le 25 novembre, les contractures ont cessé, sauf à la jambe gauche. Quand on veut mettre le pied à angle droit sur la jambe, les muscles extenseurs se contractent et se tendent dans un spasme qui empêche le redressement complet.

Le 3 décembre. — Le pied est redevenu libre, l'enfant quitte l'hôpital. A aucun moment, depuis le tétanos déclaré, il n'y a eu d'élévation de température.

En résumé :

Traumatisme : plaie de la jambe faite par une roue de wagonnet.

Durée de l'incubation : 15 jours.

Durée de la maladie : 30 jours (guérison).

Le traitement a été commencé le troisième jour de la maladie.

Quantité de sérum injecté : 265 centimètres cubes.

Pouvoir immunisant du sérum : un million.

Guérison.

L'enfant pesait 31 kilogs.

Le sang, recueilli 17 heures après l'injection de 165 centimètres cubes de sérum, est antitoxique à raison de 12 parties de sang pour une de toxine. On n'a pas essayé d'autres proportions. Le sang, recueilli 7 heures après une nouvelle injection de 100 centimètres cubes de sérum, est antitoxique dans la proportion de 10 parties de sang pour une partie de toxine. On n'essaie pas d'autres proportions. Le sang, recueilli 48 heures après la dernière injection, est antitoxique à raison de six parties de sang pour une de toxine. Le sang, recueilli 14 jours après la dernière injection, est antitoxique à raison de 13 parties de sang pour une de toxine. On n'a pas essayé d'autres proportions.

OBSERVATION XXI

Service de M. Barth à l'hôpital Broussais.

Observation recueillie par M. Mayet, interne.

P... Charles, 22 ans, ouvrier électricien, est tombé malade le 9 janvier 1893 ; le matin de ce jour il est pris, sans cause connue, de contraction des muscles de la mâchoire ; le lendemain, il y a de la contracture des muscles de la nuque.

14 janvier. — Il est reçu à l'hôpital. Il ne peut ouvrir la bouche ni fléchir la tête. La déglutition se fait facilement, les parois abdominales sont un peu raides, la sensibilité est intacte et les réflexes normaux.

On ne constate sur le corps ni plaie ni contusion. Les dents et les gencives sont en très mauvais état et la bouche exhale une très mauvaise odeur.

La langue, que l'on peut encore examiner, est blanche au milieu et rouge sur les bords. L'urine est normale. T. : matin 37°, 7 ; soir 38°, 2.

On prescrit chloral et bromure de potassium, deux bains de vapeur par jour.

16 janvier. — Les contractions persistent et s'étendent aux muscles dorso-lombaires. Après avoir bu, le malade est pris d'un spasme des mâchoires avec constriction du pharynx, puis surviennent des crachements convulsifs.

On fait des injections de morphine, et M. Barth fait demander du sérum antitoxique à l'Institut Pasteur. On injecte dans le tissu cellulaire du dos et des cuisses, 150 centimètres cubes de sérum en trois reprises. Le sérum a un pouvoir immunisant de 10 millions. T. : 37°, 2 le matin et 37°, 6 le soir.

17 janvier. — Le matin, injection de 50 centimètres cubes de sérum. Le malade va mieux, la parole est plus facile, les yeux plus attentifs, les mâchoires moins contractées, la nuque est moins raide. Il y a de l'hypéresthésie cutanée. T. : 38°, 2 le matin ; 39° le soir. A 11 heures et demi du matin, nouvelle injection de 50 centimètres cubes de sérum.

18 janvier. — Le trismus est moins prononcé, les contractures du tronc persistent, mais sans innovation, la déglutition est facile. Le malade peut tourner la tête. L'hypéresthésie cutanée est toujours très marquée. T. : 36°, 8, le matin ; 38°, 2, le soir.

19 janvier. — Nuit plus agitée. Etat stationnaire. T. matin,

37°,4 ; soir, 36°,8. Injection de 30 centimètres cubes de sérum.

20 janvier. — Plusieurs crises de contractures. Sueurs assez abondantes. T. matin, 36° ; soir, 36°,8.

21 janvier. — Nuit précédente agitée, les contractures du tronc persistent. Injection de 30 centimètres cubes de sérum. T. matin, 36°,6 ; soir, 36°,4.

22 janvier. — Agitation assez grande pendant la nuit. Sueurs ; les contractures diminuent. T. matin, 36°,6 ; soir, 36°,4.

23 janvier. — Urticaire généralisé, surtout marqué aux membres inférieurs et à l'abdomen, les contractures ont presque disparu.

Du 25 janvier au 3 février. — L'amélioration continue. Cependant, le 27 février, il a un accès de contracture des mâchoires après avoir bu.

Pendant toute cette période, la température reste au voisinage de 36°.

La convalescence s'est faite régulièrement.

Le 6 février. — A la suite d'une constipation, il a eu un petit accès de fièvre : 38°,9 le soir ; la température était normale le lendemain.

Les contractures ont disparu complètement vers le 10 février.

En résumé :

Pas de traumatisme connu, mauvais état des gencives et des dents.

Durée de l'incubation : inconnue.

Durée de la maladie : 30 jours (guérison).

Le traitement a été commencé le septième jour de la maladie.

Quantité de sérum injecté : 300 centimètres cubes.

Pouvoir immunisant du sérum : dix millions.

Guérison.

Le sang, recueilli le 17 janvier, après que le patient a reçu 250 centimètres cubes de sérum, est antitoxique à raison de 10 parties de sang pour une de toxine, et peut-être à dose plus faible encore, un centimètre cube de ce sang immunise solidement un cobaye contre un centimètre cube de toxine très active.

Le sang, recueilli le 21 janvier, après que le malade a reçu 270 centimètres cubes de sérum, est antitoxique à raison de deux parties de sang pour une de toxine. On n'a pas essayé d'autres proportions.

Le sang, recueilli le 20 février, lorsque le malade est guéri, 37 jours après la dernière injection, est antitoxique à raison de 20 parties de sang pour une de toxine. Il immunise une souris du poids de 15 grammes à la dose de 1 centimètre cube.

Tels sont les sept cas rapportés par MM. Roux et Vaillard : deux seulement, on le voit, sont terminés par la guérison : celui de M. Schwartz et celui de M. Barth.

L'examen de ces sept cas nous sera très facilité par les réflexions que donnent, à la suite de leurs observations, MM. Roux et Vaillard : réflexions qui montrent bien qu'elle est l'instruction qu'on doit en tirer.

Examinons d'abord les cas qui ont guéri; pour plus de clarté, nous en résumerons les points principaux, à l'exemple de MM. Roux et Vaillard, dans le tableau suivant :

Auteurs	N° de l'observation	Durée de l'incubation	Durée de la maladie	Commencement du traitement par l'antitoxine après le début de la maladie	Quantité de sérum injecté
Grancher..	XV	15 jours.	6 jours.	4 ^{me} jour.	147 c. c. enfant
Polaillon..	XVI	8 —	5 —	4 ^{me} —	108 c.c. :
Morax.....	XVII	5 —	2 —	36 heures.	20 c. c. ; enfant
Th. Anger.	XVIII	8 —	5 —	36 —	402 c.c. ;
Letulle....	XIX	14 —	3 —	2 ^{me} jour.	247 c.c. ;

Un petit point frappe d'abord : c'est la quantité considérable de sérum antitoxique injecté à ces malades. Et, si l'on se rappelle que le pouvoir antitoxique de ce sérum était de trois cent mille dans les observations XV et XVI, et de un million dans les observations XVII, XVIII et XIX, on peut se persuader que, dans ces cinq cas, le traitement a été fait dans des conditions favorables, sous le rapport de l'activité du sérum et des quantités injectées.

« Persuadés que le but à atteindre, disent MM. Roux et Vaillard, est de rendre le sang du patient antitoxique, aussi rapidement que possible, nous avons introduit sous la peau des doses massives en une seule fois. L'examen du sang de nos malades nous a montré que, pour un homme pesant environ 70 kilogrammes, 100 à 150 c. c. de sérum actif au millionième suffisent pour donner un pouvoir antitoxique notable. Mais cette qualité nouvelle du sang n'a pas arrêté la maladie; nos patients sont morts de tétanos avec un sang non seulement capable de détruire la toxine, mais encore de donner l'immunité. »

Pourquoi, dès lors, l'insuccès de ces cinq cas?

C'est qu'il s'agit d'une série particulièrement sévère de tétanos grave, à marche aiguë. Dans les observations XVI, XVII, XVIII, l'incubation n'a été que de 8, 5 et 8 jours : et l'expérience a démontré que, d'une façon générale, un cas de tétanos est d'autant plus grave que son incubation a été plus courte. La marche de la maladie a été rapide : sa durée a varié de 2 à 6 jours.

Enfin, pour trois cas au moins, l'intervention n'a pu être précoce ; condition d'autant plus défectueuse que ces tétanos avaient une marche très aiguë. Le malade de M. Grancher (Obs XV) a vécu deux jours après le début du traitement : chez lui, le tétanos portait surtout sur les muscles respirateurs, ce qui aggravait la situation. Celui de M. Polaillon (Obs. XVI), n'a été traité que 24 heures avant la mort. Chez l'enfant traité par le Dr Morax (Obs. XVII), le sérum a été injecté tardivement et en petite quantité. La maladie était si grave que M. Morax a pensé que, pour gagner du temps, il fallait introduire directement l'antitoxine dans le sang et la première injection a été faite dans une veine superficielle de l'avant-bras ; la marche rapide du tétanos n'en a pas été ralentie, et le jeune malade a succombé 12 heures après le début du traitement, 48 heures après le début du tétanos.

Chez le malade de M. Th. Anger (Obs. XVIII), c'est à l'hôpital qu'est survenu le tétanos, et dès 36 heures après l'apparition des premiers signes, on a injecté du sérum, à doses assez fortes d'emblée pour

créer rapidement l'état antitoxique. La rapidité de l'intervention, la quantité énorme de sérum injecté faisaient espérer à M. Roux un résultat meilleur. Cependant, chez cet homme, dont le sang était capable de donner l'immunité contre le tétanos, on a vu l'affection s'aggraver pendant trois jours; et la mort survenir au cinquième jour de la maladie.

Les mêmes réflexions peuvent s'appliquer au malade de M. Letulle : le traitement fut institué le deuxième jour, et la mort est survenue moins de trois jours après le début de la maladie.

Pour les deux cas guéris, les conditions n'étaient pas les mêmes.

Auteurs	N° de l'observation	Durée de l'incubation	Durée de la maladie	Commencement du traitement par l'antitoxine après le début de la maladie	Quantité de sérum injecté
Schwartz....	XX	15 jours.	30 jours.	3 ^{me} jour.	265 c. c; enfant (31 k.)
Barth.....	XXI	4 —	30 —	7 ^{me} —	300 c. c;

Dans le cas de M. Schwartz, le tétanos était manifestement moins grave que dans ceux qui précèdent, et sa marche moins rapide : trismus léger, contracture légère des muscles de la nuque permettant les mouvements de la tête, contracture assez marquée de la jambe gauche, mais liberté absolue des bras et du tronc; crises rares. Enfin, comme nous l'avons vu, il n'y eut à aucun moment, depuis le tétanos déclaré, d'élévation de température. De même, dans le cas de M. Barth (Obs. XXI) les con-

tractures, limitées aux muscles de la mâchoire et de la nuque, n'envahirent que passagèrement les muscles dorso-lombaires, et les symptômes ne s'aggravèrent pas.

« A aucun moment, disent MM. Roux et Vaillard, ces deux malades n'ont donné de sérieuses inquiétudes ; il était manifeste que chez eux le tétanos était bénin ; leur température était normale. Ce sont des cas qui guérissent avec toutes les médications, et il est difficile de dire si le sérum a eu une influence heureuse sur la durée des contractures. Nous en retiendrons seulement que l'on peut donner à l'homme tétanique, sans danger, à doses massives, du sérum de cheval très antitoxique, et qu'il ne faut pas hésiter à injecter d'emblée une quantité suffisante pour rendre le sang antitoxique. Ces deux malades, qui ont guéri, ont eu de l'urticaire après les injections. Cette particularité a été aussi notée par M. le D^r Rotter. Cette éruption est peut-être causée par l'introduction dans l'organisme de ces grandes quantités de sérum de cheval. »

La dernière observation qu'il nous reste à donner a été communiquée par M. Berger à l'Académie de Médecine. Comme on s'en convaincra, il est difficile de dire quelle a été, dans ce cas, l'efficacité des injections de sérum antitétanique, faites en très petite quantité.

OBSERVATION XXII (résumée).

P. Berger. — Note sur un cas de tétanos traumatique chronique à marche progressive, guéri par l'amputation.

In Bulletin de l'Académie de Médecine, n. 48, séance du 29 novembre 1892.

Charles Mathiot, 38 ans, cantonnier, est blessé au petit doigt de la main gauche, le 23 juillet, par la chute d'une tige de plomb, plaie contuse au niveau de la face palmaire de l'articulation interphalangienne inférieure.

Quinze jours après l'accident, le 6 août, il constate de la raideur des mâchoires, et trois jours plus tard, le 9 août, il entre à l'hôpital Lariboisière, avec un tétanos limité aux muscles masticateurs et aux muscles de la face. L'existence d'un tétanos chronique ou subaigu d'emblée est manifeste. La limitation des phénomènes, le peu d'extension qu'ils ont pris depuis trois jours, font porter un pronostic relativement assez favorable.

On nettoie la plaie avec soin ; pansement à l'iodoforme, appareil ouaté. On prescrit par jour 12 grammes de chloral, 6 administrés en potion et 6 par la voie rectale.

Jusqu'au 16 août l'état reste à peu près le même.

16 août. — Dans la journée survient une crise caractérisée par un accès d'étouffement très sérieux qui dure deux heures et paraît dû à un spasme laryngé. En même temps la contracture s'est emparée de la nuque et des membres inférieurs avec alternatives de raideur et de résolution. Cet état se prolonge de dix heures du matin à cinq heures du soir.

La dose de chloral est portée à 18 grammes, dont 10 administrés en lavement.

Malgré ce traitement, surviennent des crises quotidiennes de

plus en plus graves ; la dose de chloral est portée le 19 août à 20 grammes, le 20 à 22 grammes.

Le 21 août, surviennent des phénomènes gastriques et une intolérance telle pour le chloral qu'il faut le supprimer entièrement. Il est remplacé par l'injection de quelques centigrammes de morphine. Cette suppression du chloral paraît d'abord bien supportée. Mais le 22 au soir, un succès tétanique nécessite l'administration d'un lavement contenant 9 grammes de chloral.

Les grands accès tétaniques se reproduisent chaque soir, les jours suivants ; elles deviennent plus longues et plus intenses. La dose de chloral est progressivement élevée, et elle atteint, le 29 août, 24 grammes, associée à 6 centigrammes de morphine en injections hypodermiques. Néanmoins la situation s'aggrave de jour en jour ; les contractions des membranes inférieures, des muscles grands, droits de l'abdomen, des muscles du dos et de la nuque deviennent presque permanents.

Tel était l'état du malade le 1^{er} septembre, et M. Berger ne doutait plus, en présence de l'aggravation constante de l'état général et de l'extension graduelle des contractures, que la mort ne put survenir à brève échéance et même d'un jour à l'autre, s'il n'adaptait pas un traitement plus énergique consulté sur l'opportunité des injections de sérum antitétanique. « M. Roux me conseilla formellement l'extirpation du foyer traumatique qui devait être le point de départ de l'infection persistante. Il me conseilla en outre de pratiquer des injections de sérum antitétanique, quoique leur efficacité thérapeutique à l'égard du tétanos déclaré lui parut absolument nulle, et il voulut bien préparer et me donner lui-même le liquide qui devait servir à ces injections. »

2 septembre. — Amputation du petit doigt dans son articulation avec le cinquième métacarpien.

A quatre heures d'intervalle, dans l'après-midi, est faite en deux fois l'injection, dans le tissu cellulaire sous-cutané de la face

externe de la cuisse droite, de 40 grammes de sérum correspondant exactement à 4 grammes d'extrait sec.

Le chloral est continué à la dose quotidienne de 12 grammes ; en outre, trois piqûres de morphine.

3 septembre. — Nuit et journée du 3 bonnes. Pas de crises. Contraction limitée aux masticateurs et aux muscles de la face.

Deux injections de sérum antitétanique (40 grammes, comme la veille), 18 grammes de chloral ; 3 piqûres de morphine.

4 septembre. — Troisième et dernière injection de sérum antitétanique. Le mieux était manifeste. Plus de crise depuis l'amputation : nuque, tronc, membres inférieurs, absolument libres. Trismus diminué. On continue le chloral, jusqu'au 10 septembre. L'amélioration continua les jours suivants. Le 17, le malade quitte le lit ; il sort de l'hôpital au bout de quelques jours, complètement guéri.

L'examen du doigt amputé fut pratiqué au laboratoire de microbie par M. le Dr Roux. Le liquide que renfermait l'articulation de la deuxième phalange avec la troisième contenait un coccus et du bacille tétanique. Mais les essais de cultures et les injections pratiquées avec ce liquide et les éléments figurés sont restés sans résultat.

Cette observation montre donc « un cas de tétanos traumatique à forme chronique d'emblée, mais d'intensité progressivement croissante, instantanément amélioré, puis guéri grâce à l'amputation de la partie blessée, amputation pratiquée à un moment où la mort semblait devoir survenir à brève échéance. » Simultanément à l'amputation ont été faites des injections de sérum antitétanique, et cette association des deux moyens rend plus difficile l'interprétation du résultat obtenu. Quelle est la part

qui peut revenir aux injections de sérum dans la guérison? M. Roux pense que ces injections ont été faites en si petite quantité (120 grammes de sérum, correspondant à 12 grammes d'extrait sec), qu'elles n'ont guère pu avoir d'influence sur la marche de la maladie.

Remarques générales sur toutes les observations publiées jusqu'à ce jour, au point de vue de l'efficacité du sérum antitoxique.

En présence de ces observations, encore peu nombreuses, il est difficile de conclure d'une façon absolue pour ou contre la valeur thérapeutique des injections antitoxiques. Les succès, obtenus surtout en Italie, semblent assurément appartenir à la variété chronique du tétanos : de plus, la plupart des malades ont subi un traitement mixte. Les insuccès, presque aussi nombreux, peuvent reconnaître, d'autre part, un traitement trop tardif ou trop timide : ils s'expliquent surtout, comme nous l'avons déjà vu longuement, par la gravité particulière de l'infection.

Déjà chez les animaux, MM. Roux et Vaillard avaient montré qu'il est très difficile de guérir le tétanos déclaré. « Au moment où apparaissent les premiers symptômes, la quantité de toxine élaborée est le plus souvent suffisante à tuer l'animal, elle a agi sur les cellules, et l'antitoxine ne peut rien contre un empoisonnement déjà fait. Des doses très for-

tes d'un sérum très actif ont toujours été impuissantes contre un tétanos à marche rapide : »

Chez l'homme, les résultats ont été assez semblables à ceux que l'on avait déjà observés chez les animaux. Malgré l'activité du sérum antitoxique, malgré les fortes doses injectées d'emblée, le traitement a échoué dans les tétanos graves. La raison en est vraisemblablement la même : M. Nocard y insistait encore dans la discussion qui a suivi, à l'Académie de médecine, la communication de M. Berger.

Dans ces cas aigus, dans un tétanos à forme rapide, au moment où apparaissent les premiers symptômes et surtout au moment où l'on peut intervenir, le poison tétanique a déjà exercé sur les centres nerveux l'action spécifique qui lui est propre, et la modification qui en résulte est si profonde que le sérum antitoxique injecté est impuissant à en enrayer les effets; il réussit bien à détruire les toxines que continue à élaborer le foyer primitif, puisque, examiné après les premières injections, le sang est antitoxique; mais il est sans action contre celles qui étaient déjà absorbées. C'est ce qui explique l'issue presque toujours fatale du tétanos aigu, quelle que soit la quantité de sérum injectée sous la peau du malade, alors même que son propre sérum était devenu antitoxique dès les premières injections.

Dans le tétanos chronique il n'en est pas de même. Il est vrai que celui-ci guérit facilement, et l'on objectera que les succès obtenus ne peuvent être

attribués aux injections de sérum. Mais il est des cas, aussi, où le tétanos chronique se termine par la mort : et il ne faut pas exagérer, pour l'appréciation des résultats thérapeutiques, son caractère de moindre sévérité. Il est vraisemblable, rationnel, que dans ces cas les injections de sérum antitoxique peuvent rendre de grands services : impuissantes contre l'action de la toxine déjà absorbée, ici en faible quantité, elles empêcheront l'absorption de nouvelles quantités, en les détruisant à mesure de leur formation.

Dans le tétanos aigu de nouvelles expériences répondront sur la valeur thérapeutique des injections antitoxiques. En augmentant encore l'activité du sérum, en concentrant l'antitoxine sous de petits volumes pour en faire pénétrer rapidement de grandes doses, peut-être obtiendra-t-on de meilleurs résultats. Mais surtout, il faudra s'attacher à intervenir rapidement à rendre le plus tôt possible le sang antitoxique. Malheureusement, on ne voit guère les tétaniques que lorsque les contractures sont étendues et douloureuses, et ce sont là les conditions dans lesquelles il faut se placer pour apprécier la valeur d'un traitement. Aussi peut-on objecter que l'utilité pratique de ce traitement est beaucoup moindre, si, pour qu'il soit efficace, il faut l'entreprendre tout-à-fait au début du mal : seuls, les tétanos nés à l'hôpital pourraient être pris à temps : encore l'observation XVIII déçoit-elle un peu les espérances à cet égard.

Aussi se rappelant l'efficacité merveilleuse de l'antitoxine lorsqu'on y a recours à titre prophylactique, c'est à-dire lorsqu'on les pratique avant ou peu après l'inoculation tétanique chez les animaux, a-t-on pensé à l'employer, préventivement, contre le tétanos, lorsqu'on a affaire à une plaie contuse et souillée de terre. M. Schwartz a adressé dernièrement à M. Roux, pour que celui-ci lui injecte préventivement du sérum, un homme dont la main avait été broyée par un wagonnet. M. Roux lui a injecté dans le tissu cellulaire 30 c. c. d'un sérum dont le pouvoir immunisant était dix millions.

« Si cette pratique se généralisait, dit M. Roux, assurément bien du sérum serait employé inutilement, puisque le tétanos est relativement rare, mais assurément aussi un certain nombre de blessés lui devraient la vie. De petites doses suffisent à prévenir le tétanos, de grandes peuvent ne pas le guérir. »

Du moins, dans la pratique, en face des premiers symptômes du tétanos, ne faudra-t-il pas perdre de temps.

Nous rappellerons qu'à l'Institut Pasteur M. Roux a préparé du sérum thérapeutique desséché et de conservation facile, et qu'au moins dans les hôpitaux on peut en être muni à l'avance pour commencer le traitement aussitôt que les malades se présenteront.

« Pour nous, dit M. Roux, la conduite à tenir en

présence d'un cas de tétanos est la suivante : injecter aussitôt et d'emblée une centaine de centimètres cubes de sérum très actif, exciser le foyer d'infection, administrer encore le lendemain et le surlendemain 100 centimètres cubes de sérum par jour. Si le tétanos est enrayé, après une quinzaine de jours, surtout si on n'a pas pu enlever le foyer, donner encore du sérum pour prévenir ces retours de tétanos que nous avons signalés chez les animaux. »

Dans presque toutes les observations publiées jusqu'ici, nous avons vu que le traitement a été mixte. C'est qu'en effet l'efficacité de l'antitoxine n'est pas encore prouvée d'une façon assez certaine pour qu'on puisse se reposer sur elle seule pour le traitement du tétanos. M. Roux insiste sur l'excision du foyer d'infection, et dans sa communication, M. Berger a fait ressortir toute l'importance de l'amputation, ou au moins de l'excision, en un mot « de la suppression complète du foyer infectieux, d'où les toxines tétaniques sont versées dans la circulation. » Cette excision du foyer d'infection, à l'injection du sérum antitoxique, serait encore unis dans bien des cas les moyens qui, sans être non plus d'une efficacité absolue, ont fait cependant leurs preuves : le traitement chloralo-morphiné, et l'ensemble des précautions employées pour atténuer la violence des crises convulsives et en diminuer la fréquence.





CONCLUSIONS

I. — Les injections de sérum antitoxique, qui avaient été complètement inoffensives chez les animaux, n'ont déterminé aucun accident chez l'homme. Leur innocuité est absolument prouvée. On peut injecter sans danger, à doses massives, du sérum dont le pouvoir antitoxique est très élevé.

II. — Leur valeur thérapeutique à l'égard du tétanos déclaré est moins bien prouvée : la plupart des succès obtenus se rapportent à des tétanos subaigus ou chroniques.

III. — Malgré cette incertitude des résultats, il convient de persister dans une voie qui, absolument inoffensive, est assurément rationnelle.

Vu par le Président de la thèse,

LABOULBÈNE.

Vu par le Doyen,

BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer,

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris.

GRÉARD.



INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Le tétanos est une des maladies qui ont été les plus étudiées dans ces dernières années : nombreux sont les travaux qui ont été publiés sur sa nature et sa pathogénie. Nous ne citerons ici que les publications qui se rapportent immédiatement au traitement du tétanos par les injections antitoxiques.

Behring et Kitasato. — De l'immunité contre la diphthérie et le tétanos chez les animaux. Travail de l'institut d'hygiène de Roch, Deutsche med. Wochenschrift, n. 49, 4 décembre 1890.

Brieger, Kitasato et Wassermann. — Ueber immunität und Giftfectigung Zeitsch. f. hygiène, XII, p. 187.

Tizzoni et Cattani. — Ueber die Art einem Thiere die immunität gegen tetanus zu übertragen. — Centralblatt für bacteriolog. und Parasitenk. — Jéna, 1891, IX, 189-192.

Vaillard et Vincent. — Contribution à l'étude du tétanos. Annales Pasteur, 1891, V, 1, 39.

Vaillard. — Sur l'immunité contre le tétanos. — Compt-Rendus, Société biologie, Paris, 1891, 9 s., III, 147.

Kitasato. — Experimentelle Untersuchungen über das tetanusgift zeitschrift für hygiène. Leipzig, 1891, X, 267, 305.

Tizzani und Giuseppina Cattani. — Ueber die Eigenschaft des Tetanus-Antitoxin. Centralblatt, für Bacteriolog. u. Parasit. — Jéna, 1891, IX, 685, 687.

Vaillard. — Sur les propriétés du sérum des animaux réfractaires au tétanos. — *Compt.-Rend. Société Biologie*, Paris, 9 s. III, 462, 465.

Tizzani (G.) et G. Cattani. — Fernere Untersuchungen über das Tetanus Antitoxin. — *Centralb. f. Bact. u. Parasit.* 1891, X, 33-40.

Tizzani et Cattani. — L'immunità contro il tetano, studiata negli animali molto recettivi per questa infezione (caviascaglietto-tepo). *Riforma Medica*, Napoli, 1891, VII, ph. 3, 385-387.

Baginsky et Kitasato. — Premier cas de tétanos traité par l'antitoxine. *Mort. Deutsche medizinische Wochenschrift*, 12 février 1891, p. 263.

Schwarz (R.). — Caso di tetano traumatico curato coll'antitossina del tetano, preparata del Prof. Tizzoni e Della Cattani. guarigione. *Riforma med.* Napoli 1891, VII, pt. 4. 109, 112. Also: *Rivista medica di sc.*, Venezia, 1891, XV, 289-298. — Ein Fall von Heilung des Tetanus Traumaticus durch das ven. Prof. Guido Tizzoni und Dr. Cattani bereitete Antitoxin des Tetanus. — *Centralblatt f. Bact. u. Parasit.* 1891, X, 785-790.

Pacini. — Terzo caso di tetano traumatico curato coll'antitossina Tizzani-Cattani. — *Riforma medica*, 7 janvier 1892, page 39.

Behring. — Ueber Immunisirung und Heilung von Versuchstieren beim Tetanus. *Ztschr. f. Hygiene und Infektionsk.* Leipzig, 1892, XII, 45-57.

Behring und Frank. — Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Bekämpfung der Infektionskrankheiten; übereinstimmende Eigenschaften des Tetanusheilserums. — *Deutsch. med. Woch.* Leipz, 1892, XVIII, 348.

- Finotti.** — Ein Fall. von. Tetanus und Tizzonis Antitoxinbehau-
delt; Genesung, Wien. Klin. Wochensh. 1892, Y, 1-4
- Gagliardi.** — Primo caso di tetano traumatico curato von l'an-
titossima Tizzani-Cattani, Riform. med. Napoli, 1892,
VIII, pt. 2, 5, 7.
- Rénon.** — Deux cas de tétanos traités par les injections de
sérum antitoxique. Annales Pasteur, n° 4, avril 1892.
- Vaillard.** — Sur quelques points concernant l'immunité contre
le tétanos. Ann. Pasteur, n° 6, 1892, 224, 232.
- Taruffi (G.).** — Sexto caso di tetano traumatico curato von la
antitossima Tizzani-Cattani; guarizione. Riform. medica
Napoli, 1892, VIII, pt. 2, 174. Also: Centralb. für bact.
u. Parasit, 1892, XI, 625, 627.
- Casali.** — Siebenter mit dem antitoxin von Tizzani-Cattani
Echandelter Fall von tetanus traumaticus; Heilung.
Centralb. f. bact. u. Parasit, 1892, XII, 56, 60.
- Finotti (E.).** — Ottavo caso di tetano traumatico curato von l'an-
titossima Tizzani-Cattani; guarizione. Rif. med. Napoli,
1892, VIII, pt. 2, 866, 869. Fin weiterer Fall von tetanus
mit Tizzoni. Antitox in Echandelt; Heilung. Wien.
Klin. Wochensch., 1892, V, 431, 433.
- Albertoni.** — Die Therapie des tetanus. Therapt. monast.
Berlin, 1892, VI, 437.
- Casali.** — Settimo caso di tetano traumatico curato un l'anti-
tossina Tizzani-Cattani, guarzi. Rif. med. Napoli, 1892,
VIII, pt. 2, 579, 582.
- Kitasato.** — Heilversinhe an tetanus kranken Thareis, Ztschr.
Hyg. u. Infectionck. Leipzig, 1892, XII, 256, 260.
- Tizzani.** — Quinto caso di tetano traumatico curato ceu siero
di sangue di animale immane (coniglio); guarigione.
Gazz. des osp. Milano, 1892, XIII, 819-822. Also:
Réforma Medica, 15 juillet 1892, p. 110.

Berger. — Note sur un cas de tétanos traumatique chronique à marche progressive, guéri par l'amputation. Bull. trad. Médecine Paris, 1892, n° 48, séance du 29 nov. 1892.

Behring. — Das tetanusheilserum und seine Anwendung auf tetanuskranke Menschen. Leipzig, 1892, b. Thieme, 122, p. 8.

Beldiman et Korn. — Un cas de tetanus traumatic, tratat cu ser de sauge imunizat ; vinderat ; observatic cu reflexiuni asupra etiologiei si tratamentulni tetanusulni. Spitalul, Bucuresii, 1892, XII, 638-644.

Albertani. — La terapia del tetano. Ann. di chim. e di farm. Milano 1892, 4, s., XVI, 157-140.

Finotti (E.). — Decimo caso di tetano curato cur l'antitossiner Tizzani-Cattani ; guarigione. Riforma Medica Napoli, 1892, VIII, p. 4, 678-701.

Roux et Vaillard. — Contribution à l'étude du tétanos. Prévention et traitement par le sérum antitoxique. Annales Pasteur, n° 2, février 1893.





TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS.	5
PREMIÈRE PARTIE.	9
CHAPITRE PREMIER. — Mode d'action du bacille de Nicolaïer toxine-tétanique	11
§ I. — Le bacille reste localisé au niveau du foyer d'involution.	
§ II. — Toxine tétanique; sa diffusion dans l'organisme; son importance primordiale dans la production du tétanos.	16
§ III. — Nature de la toxine tétanique.	21
CHAPITRE II. — Immunisation des animaux contre le tétanos-titius antitoxique du sérum des animaux immunisés	24
CHAPITRE III. — Du sérum antitoxique.	29
§ I. — Préparation du sérum antitoxique.	29
§ II. — Notation de l'activité antitoxique du sérum.	34
§ III. — Propriétés et mode d'action du sérum antitoxique.	35
DEUXIÈME PARTIE. — <i>Traitement du tétanos chez les animaux</i>	39
TROISIÈME PARTIE. — <i>Traitement du tétanos chez l'homme</i>	51
1 ^{re} observation de MM. Baginsky et Kitasato.	56
Observations publiées en Italie.	56
Examen de ces observations.	84
Observations publiées en France.	94
Examen de ces observations.	124

Remarques générales sur toutes les observations publiées jus-	
qu'à ce jour, au point de vue de l'efficacité du sérum anti-	
toxique	132
CONCLUSIONS	137
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.	138



